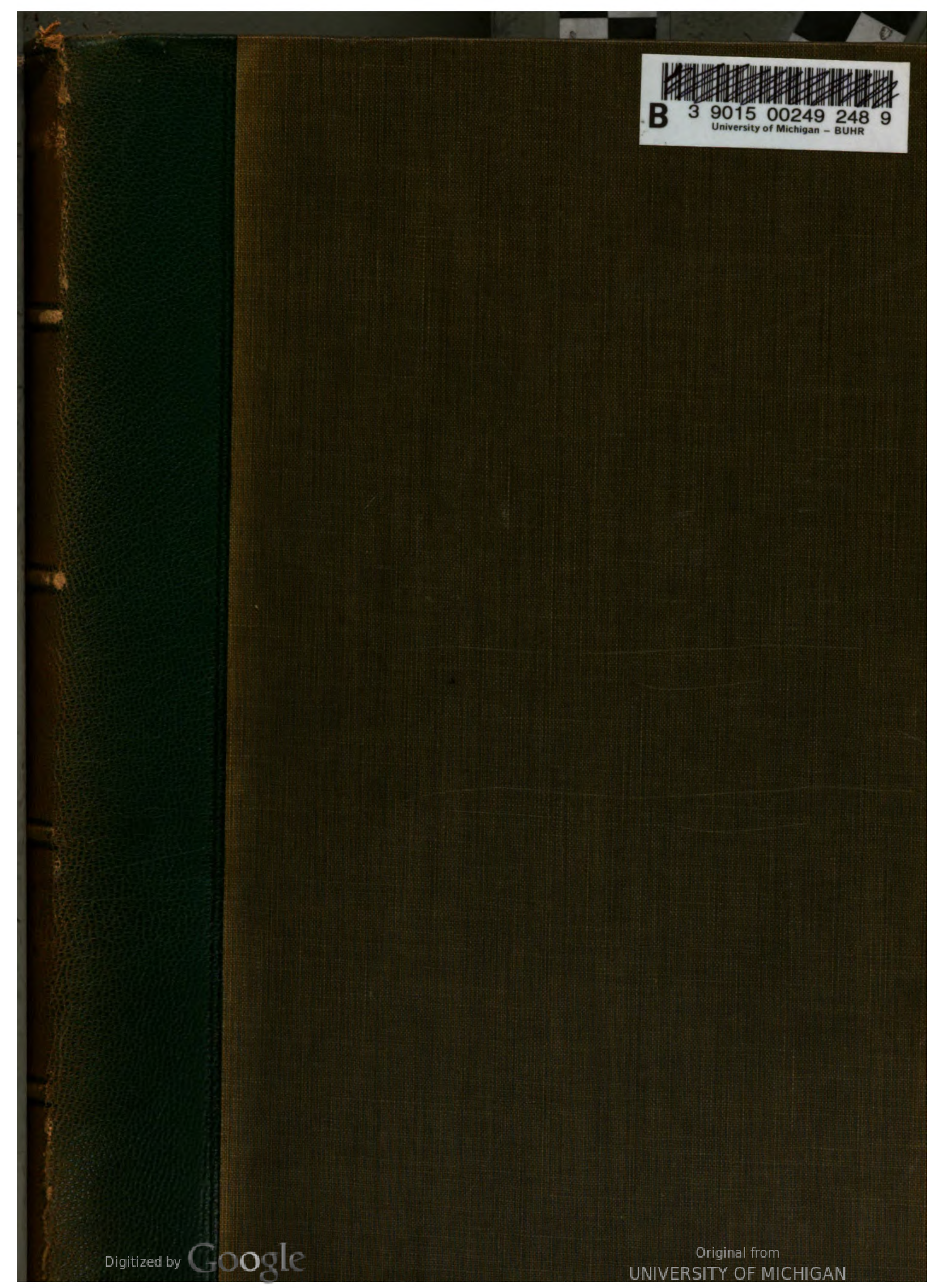
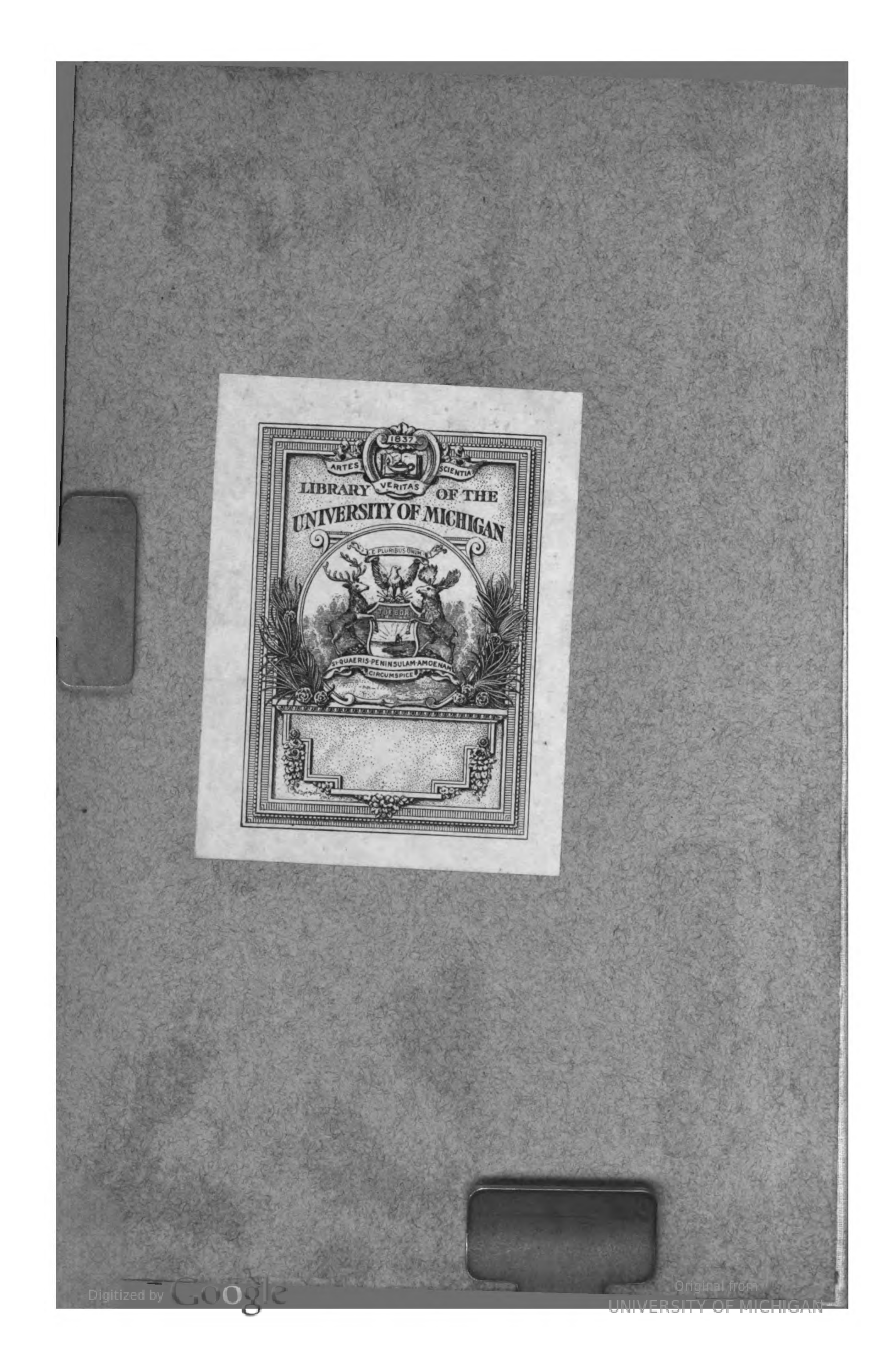
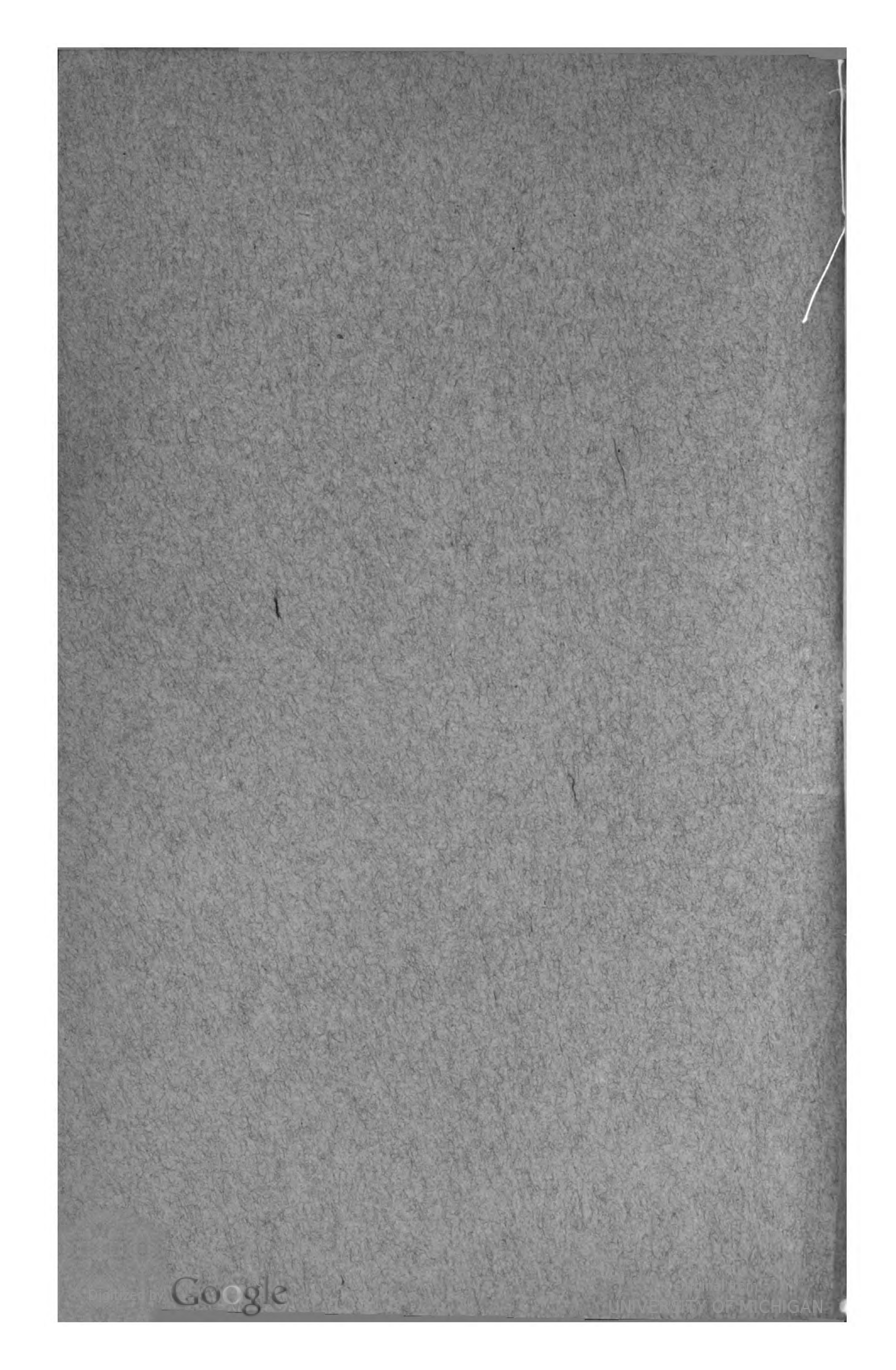




1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

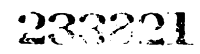
L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

NEUNTER BAND. ERSTES HEFT.

MIT 4 TAFELN, 2 ANLAGEN, 25 CURVEN UND 10 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1911.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.





I.

Weitere Beiträge zur experimentellen Erzeugung des Kropfes.

Die Kropfätiologie ein colloidchemisches Problem.

Fragestellungen.

Von

Dr. **Eugen Bircher,** Aarau.

(Mit 8 Abbildungen im Text.)

In unserer im Januar 1910 in der Deutschen Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 103, erschienenen Arbeit: „Zur experimentellen Erzeugung der Struma, zugleich ein Beitrag zu deren Histogenese" haben wir darauf hingedeutet, dass wir auf dem von uns beschriebenen Wege suchen werden, dem Ziele der Erforschung der Kropfätiologie näher zu kommen.

Wir haben denn auch im Verlaufe der letzten $1^1/_2$ Jahre eine ganze Anzahl neuer Versuchsanordnungen getroffen und die bis jetzt damit erreichten Resultate gestatten uns, kurz darüber zu referiren, da wir glauben, durch unsere Versuchsanordnung in der Kropfforschung einen ganz neuen Weg betreten zu haben. Wir haben die Ueberzeugung, dass dieser Weg es aber ist, auf dem die Frage der Kropfätiologie einst, vielleicht in fernen Jahren, ihre endgültige Beantwortung erfahren wird. Wie wir schon anderweitig angedeutet haben, sind wir nun endgültig zu dem sicheren Schluss gekommen, dass die Kropfursache in einem in **colloidem Zustande** befindlichen Stoffe gesucht werden muss.

Vorerst sei jedoch unserer Versuchsanordnungen gedacht, die wir seit dem 1. Juni 1909 durchgeführt haben. Die Versuche sind durchweg an Ratten und Affen (Makaken und Seekatzen) durchgeführt worden. Die Hunde haben anderweitig Verwendung zu Untersuchung über die Thymuspathologie gefunden.

Um sicher zu gehen, wurden neue Stämme von Ratten angesetzt, die aus einer sicher kropffreien Gegend, Berlin, stammen.

Die Versuchsanordnungen waren folgende:

1. Tränkung mit Rupperswiler Wasser, bis 1. December 1910 sind 8 Thiere getödtet worden. Davon hatten 6 Thiere eine Struma, wie sie No. 7 unserer Figur 1 darstellt. Das histologische Bild der Strumen entsprach vollständig demjenigen, wie wir es in unseren früheren Publicationen geschildert haben. Unregelmässige, theilweise schlauchförmige Hohlräume, mit hohem cylindrischen Epithel bedeckt, bildete da und dort kleine oder grössere Knötchen im normalen folliculären Schild-

drüsengewebe (Fig. 7). Daneben waren da und dort vergrösserte und erweiterte Follikel vorhanden, die prall mit Colloid gefüllt sich erzeigten. Papilläre Bildungen des Epithels konnten ebenfalls nachgewiesen werden. Unsere früheren Befunde über die kropferzeugenden Eigenschaften des aus der Meeresmolasse entspringenden Rupperswiler Wassers fanden dadurch ihre weitere und werthvolle Bestätigung. So zu sagen jedes Thier, welches diesem Wasser ausgesetzt wurde, ist kropfig geworden. Dass die Jungen kropfkranker Ratten etwa früher und rascher in kürzerer Zeit kropfig wurden, als andere erwachsene Thiere, konnten wir nicht beobachten, im Gegentheil, bei jugendlichen Thieren konnte niemals eine so deutlich ausgesprochene Struma nachgewiesen werden wie bei den erwachsenen Thieren. Dagegen zeigten die mit Rupperswiler Wasser getränkten Rattenfamilien eine Beeinträchtigung ihrer Fertilität. Es wurden recht häufig bis zu 50 und mehr Procent todte Junge geboren, und zahlreiche der Neugeborenen lebten meist nur kurze Zeit. Es ist dies ein Verhalten, das mit demjenigen unserer Controlthiere in keiner Weise übereinstimmt, und durch sein regelmässiges Auftreten auffallend geworden.

2. 7 Thiere wurden getödtet, die mit Rupperswiler Wasser getränkt, welches durch den Berkefeldfilter filtrirt wurde. Am Berkefeldfilter konnte regelmässig eine dicke, trübe Schicht pflanzlicher und thierischer Substanzen nachgewiesen werden, die als Filterrückstand zu betrachten waren. Eine nähere histologische Untersuchung steht noch aus, unsere botanischen und zoologischen Kenntnisse der niederen Lebewesen sind nicht so ausgedehnte, als dass wir in diesem Punkte entscheidende Untersuchungen vorzunehmen wagten. Eine nähere biologische Untersuchung dieses Rückstandes dürfte jedenfalls von grossem Werthe sein.

Von diesen 7 mit filtrirtem Rupperswiler Wasser getränkten Thieren zeigten 6 einen ausgesprochen positiven Ausfall des Experimentes, wie No. 6 unserer Fig. 1 deutlich erweist. Das histologische Bild entsprach völlig demjenigen, wie es in unserer früheren Publication für die Rattenstrumen beschrieben wurde. Im Allgemeinen konnten wir uns jedoch des Eindruckes nicht erwehren, dass die nodösen Partien in den Gesichtsfeldern bei Weitem vorherrschend, während die aufgelockerten Zellpartien mit Desquamation des Epithels in die Follikel hinein völlig zurücktretend waren. Diese degenerirten Partien waren in den Schilddrüsen jener Thiere, die mit reinem Rupperswiler Wasser getränkt wurden, viel ausgesprochener vorhanden (Fig. 8).

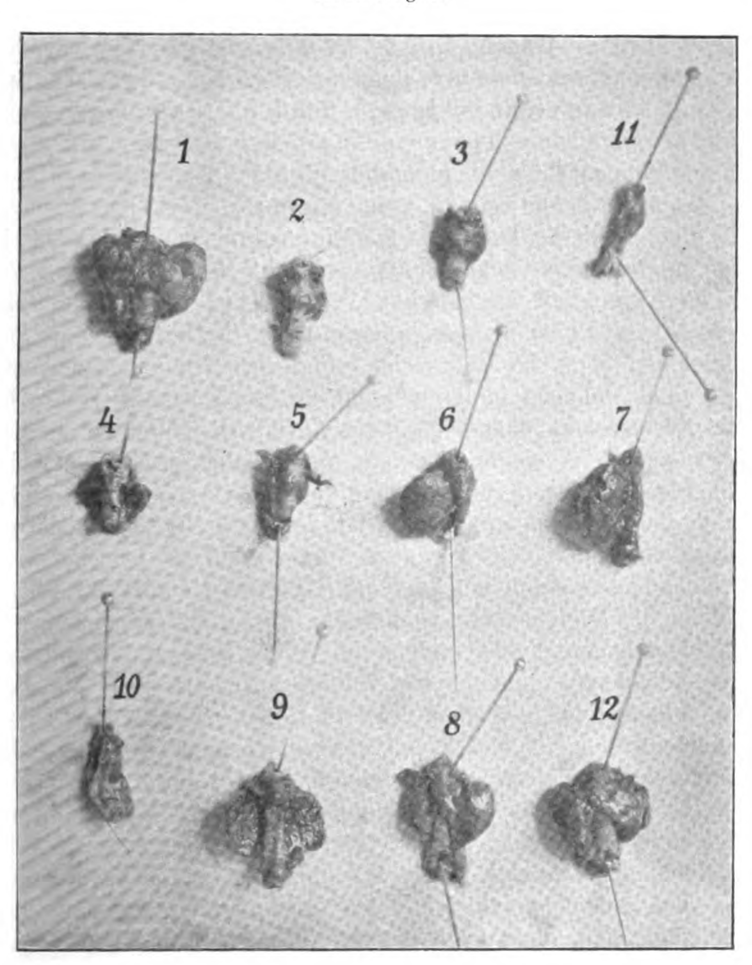
Die Thatsache, dass durch die Berkefeld-Thonkerze filtrirtes Wasser seine kropferzeugenden Eigenschaften beibehält, ist sowohl praktisch als auch theoretisch von eminenter Wichtigkeit. Dass aber diese Thatsache nicht etwa specifisch für Rupperswiler Wasser ist, haben wir dadurch beweisen können, dass mit dem Trinkwasser unseres Wohnsitzes Aarau ganz dieselben Effecte erzielt werden können. Unsere Versuchsreihen 3 und 4 haben dies zur Genüge erwiesen.

3. Von 6 mit Aarauer Wasser getränkten Thieren, die im Laufe des letzten Jahres getödtet wurden, zeigten 4 ausgewachsene Thiere eine derartig intensive Kropfbildung, wie sie No. 1, Fig. 1 darstellt. Bei zwei noch mehr dem jugendlichen Alter angehörenden Thieren, die durch-



schnittlich 3 Monate getränkt worden waren, konnte die beginnende Struma ebenfalls sehr schön nachgewiesen werden, wie No. 4 unserer Fig. 1 zeigt. Die histologische Untersuchung zeigte keine besonderen Merkmale in der Strumahistogenese, die nicht in unserer früheren Arbeit erwähnt worden

Abbildung 1.



1 = Kropf, erzeugt durch Aarauer Molassewasser in 6 Monaten. — **2** = Schilddrüse nach Tränkung mit dem Rückstand der Berkefeld-Thonkerze von Aarauer und Rupperswiler Wasser nach 6 Monaten. — **3** = Schilddrüse nach Tränkung mit dem Dispersionswasser des Dialysators (Aarauer Wasser). — **4** = Kropf, erzeugt bei jungem Thiere mit Aarauer Wasser nach 3 Monaten. — **5** = Schilddrüse eines Thieres, welches Rupperswiler Wasser erhielt, das durch eine Schutt-Malm durchfiltrirt wurde. — **6** = Kropf, erzeugt durch filtrirtes Rupperswiler Wasser ($^1/_2$ des Kropfes ist abgetragen). $6^1/_2$ Monate Futterzeit. — **7** = Kropf, erzeugt durch Rupperswiler Molassewasser ($^1/_2$ des Kropfes ist abgetragen). 6 Monate Tränkungszeit. — **8** = Kropf, erzeugt durch filtrirtes Aarauer Molassewasser. $5^1/_2$ Monat Tränkungszeit. — **9** = Kropf (Hinterstück entfernt), erzeugt mit Aarauer Wasser. 5 Monate Tränkung. — **10** = Normale Schilddrüse, Tränkung mit sterilisirt-condensirtem Wasser (eine Seite ist entfernt). — **11** = Schilddrüse nach Tränkung mit dem Wasser der Juraformation (eine Hälfte entfernt). — **12** = Kropf, erzeugt durch Tränkung mit Wasser aus der Triasformation, Muschelkalk. $6^1/_2$ Monate Tränkungsdauer. Die Präparate sind alle von Ratten entnommen.

wären. Fand durch diese Versuchsreihe die Thatsache, dass die Kropfbildung an das Wasser gebunden ist, eine weitere werthvolle Bestätigung und Festigung, so zeigte die folgende Versuchsreihe 4 von 4 Thieren, die mit filtrirtem Aarauer Wasser getränkt wurden, 3 positiven, 1 schwach positiven Erfolg. No. 8, Fig. 1 zeigt uns den Kropf eines auf diese Weise getränkten Thieres. Nachdem es uns auf diese Weise gelungen ist, in zwei völlig verschiedenen Versuchsreihen mit dem durch die Berkefeld-Thonkerze filtrirten Wasser Kröpfe zu erzeugen, so gewinnt die von Wilms und uns gemachte Annahme an Sicherheit, dass das kropferzeugende Agens nicht in einem lebenden Organismus zu suchen ist, sondern in einem Toxine organischer Natur.

Diesen Satz möchten wir immerhin mit aller Reserve ausgesprochen haben. Wenn auch zur Stunde man allgemein die Ueberzeugung hegt, dass die Berkefeld'sche Thonkerze für Mikroorganismen undurchlässig sei, und man in der bakteriologischen Technik zur Abscheidung von Toxinen von dieser Eigenschaft der Berkefeld'schen Thonkerze häufig Gebrauch macht, so ist damit noch nicht erwiesen, dass es eben noch Mikroorganismen giebt, die den jetzt im Gebrauche befindlichen Untersuchungsmethoden entgehen, und vielleicht in ihrem amöbenhaften Zustande sich erlauben, auch die Berkefeld-Thonkerze oder den Chamberlandfilter zu durchsetzen.

Aber auch eine weitere Deutung dieser letzteren Versuchsreihe erscheint uns nicht unwahrscheinlich und durch gewisse Versuche an Sicherheit zu gewinnen. Das kropferzeugende Agens stellt primär doch einen Mikroorganismus dar und nur seine Toxine sind es, welche die Filter durchdringend den Kropf zu erzeugen im Stande sind. Im Filterrückstand bleibt der Mikroorganismus hängen. Dieser Mikroorganismus selbst aber ist nicht so unschuldig, wie er im ersten Moment erscheint.

Wie wir unserer letzten Publication noch als Fussnote beifügen konnten, blieben die mit dem Filterrückstande gefütterten Thiere im Wachsthume wesentlich zurück, während sie niemals Strumen bekamen. Das führt uns zu unserer Versuchsreihe 5. Es wurden 3 Ratten getödtet, die $1\frac{1}{2}$, 1, $\frac{1}{2}$ Jahr den abgesetzten Rückstand des Berkefeldfilters sowohl des Rupperswiler, als auch des Aarauer Wassers erhalten hatten. Unsere Röntgenogramme 2, 3 und 4 sollen zum Vergleiche herangezogen werden. Die röntgenographirten Thiere stammen von demselben Wurfe, und es zeigt sich, dass das mit dem Filterrückstand gefütterte Thier ganz wesentlich sowohl in Grösse und Wachsthum gegenüber den beiden anderen, mit filtrirtem Rupperswiler oder gewöhnlichem Aarauer Wasser genährten Ratten zurückgeblieben ist. Aber auch an den Epiphysenlinien ist eine Verzögerung in deren Verwachsung nachzuweisen und wir können uns nicht verhehlen, dass wir hier kretinenähnliche Zustände vor uns haben. Man könnte uns einwenden, die mit gewöhnlichem Aarauer oder Rupperswiler Wasser getränkten Thiere sollten doch auch Wachsthumsstörungen zeigen. Dagegen muss bemerkt werden, dass diese Thiere das wachsthumstörende Agens nur in einer sehr starken Verdünnung erhalten haben, während die im Wachsthum gehemmten Thiere im Filterrückstand eine concentrirte Substanz wachsthumshemmender Agentien zu sich genommen haben. Das ist es aber, was uns zwang, die Versuche



nur in kleinem Rahmen durchzuführen, es ist schwierig, für eine grössere Reihe von Ratten genügend Material vom Filterrückstand zu erhalten, dazu bedürfte es einer ganzen Reihe von Berkefeldfiltern. So waren wir denn äusserer Umstände halber gezwungen, die Versuche eine Zeitlang auszusetzen und haben erst vor Kurzem die Versuche wieder aufnehmen können[1]).

Wenn wir aus diesen Versuchen unsere Schlüsse nur mit grösster Vorsicht gezogen haben möchten, so sind die Versuche doch im Stande, ein gewisses Licht in das Dunkel des Cretinismus zu werfen. Denn beim Cretinismus findet die Wachsthumsstörung unzweifelhaft an den Epiphysengrenzen statt, und hier ist auch der Ort, wo die cretinogene Noxe einsetzt und den normalen Proliferationsprocess hemmt. Diesen Versuchen entsprechend finden wir endemischen Kropf und endemischen Cretinismus in einem gewissermaassen coordinirten Zusammenhang, indem der Cretinismus an das Auftreten einer sehr intensiven Kropfendemie gebunden ist. Nur dort, wo die strumigene Noxe sehr intensiv zur Wirkung gelangt und im Wasser demgemäss reichlich Stoffe suspendirt sind, die den Berkefeldfilter nicht durchsetzen können, kann auch der Wachsthumprocess der Knochen eine Schädigung erfahren, wie er als ein Zeichen des Cretinismus in Erscheinung tritt.

Wir müssen bei dieser Versuchsanordnung einer interessanten und wichtigen Beobachtung gedenken, die theoretisch von grosser Bedeutung erscheint.

Während wir in unserer ersten Publication niemals berichten konnten, dass durch Ernährung mit dem Filterrückstand Ratten kropfig wurden, so müssen wir diese Thatsache auf Grund längerer Beobachtungsdauer nun rectificiren. Alle Thiere, welche bis zu 9 Monaten mit dem durch steriles Wasser oder Milch versetzten Filterrückstand getränkt wurden, haben niemals hochgradige kropfige Entartung der Schilddrüse gezeigt. Wird nun aber die Tränkung auf 12, 15, 18, 20 Monate fortgesetzt, so können nun successive mässige Vergrösserungen der Schilddrüse nachgewiesen werden. Sie erreichen allerdings niemals die Grösse der auf andere Weise erzeugten Kröpfe, immerhin muss auf ihr Vorhandensein geachtet werden.

Der Ausfall dieses Versuches würde wieder darauf hinweisen, dass in dem Rückstande sich eine Substanz befindet, die das kropferzeugende Toxin an das Wasser abgiebt, während sie selbst allein nicht im Stande ist, Struma zu erzeugen.

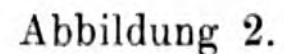
In der Versuchsreihe 5 wurden 5 Thiere getödtet, welche mit dem Wasser der Muschelkalkquelle des Dorfes Asp — auf einer Triasmulde mitten im Jura gelegen — getränkt wurden. Der Erfolg war derselbe wie mit den übrigen Kropfquellen. Wie No. 12 von Fig. 1 belehrt, ist es auch möglich, durch dieses Wasser Kropf zu erzeugen. Von 5 Thieren hatten 4 ganz erkleckliche Kröpfe erhalten, während nur eines Struma in mässigem Grade aufwies. Das histologische Bild ergab die früher geschilderten Befunde, ein gewisser Reichthum an Colloid war nicht zu verkennen. Damit wäre der Beweis geleistet, dass Wasser einer triadischen Formation entstammend, dem Muschelkalke, als kropferzeugend zu betrachten ist. Das Dorf Asp bietet insofern weiteres grosses Inter-

1) Es zeigte sich, dass auch das gewöhnliche Wasser Wachsthumsstörungen, wenn auch nur schwach, zu erzeugen im Stande ist.



esse, als es ähnlich wie das von uns an anderen Stellen geschilderte Dorf Rupperswil, durch Aenderung der Wasserversorgung sich kropffrei machen konnte.

Während Asp auf Trias mitten im Jura gelegen, in der ganzen Gegend das einzige Dorf war, wo der Kropf unter der Bevölkerung gehäuft vorkam, so konnte dort von mir ein merklicher Rückgang nachgewiesen werden, seitdem im Jahre 1907 eine Aenderung der Wasser-


Abbildung 2.



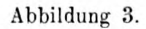
Ratte, 18 Monate mit dem Filterrückstand von Rupperswiler Wasser gefüttert. Hochgradige Wachsthumsstörung.

versorgung in dem Sinne vorgenommen wurde, dass eine Quelle im Dogger des Jura gefasst wurde, und daraufhin die Kröpfe der Erwachsenen wohl erhalten blieben, während bei der Schuljugend nur noch wenige vorhanden waren.

Im Unterdorf, das zum geringeren Theile an die Wasserversorgung angeschlossen, herrscht der Kropf und der Cretinismus in hohem Grade, wie auch im Oberdorf in den Häusern, die ihr Trinkwasser noch aus

den alten Quellen beziehen. Nähere Details zu dieser Beobachtung habe ich in Bd. II von Abderhalden, Fortschritte der naturwissenschaftlichen Forschung niedergelegt.

Weitere Versuche (6) wurden mit dem Wasser von Hundwil, im Canton Appenzell gelegen, vorgenommen, einer wahrscheinlich aus der Molasse ihr Wasser beziehenden Ortschaft. Die Versuche sind bis jetzt


Abbildung 3.



Ratte, 12 Monate mit dem Rückstand des Berkefeldfilters von Aarauer Wasser gefüttert. Wesentliche Wachsthumsstörung.

negativ geblieben. Von 4 getödteten Thieren zeigte keines irgend eine kropfige Bildung. Wir haben zu diesem negativen Versuche zu bemerken, dass wir die Quelle nicht an Ort und Stelle persönlich inspicirt haben, und nur auf privaten Wunsch einer Familie, deren Kind kropfig war, die Versuche unternommen haben. Es ist nicht ausgeschlossen, dass es sich in dem herangezogenen Falle nicht um eine endemische Struma handelt, dann haben wir absolut den Eindruck erhalten, dass ein weiterer und längerer Transport die Intensität des kropferzeugenden Wassers wesent-

lich abschwächt oder gar ganz aufhebt[1]). Dann aber halten wir es für eine nähere Versuchsanordnung für wesentlich, dass die Entnahme des Wassers durch den Autor persönlich überwacht wird, und dass den Versuchsthieren möglichst frisches Wasser verabfolgt wird. Wenn das Wasser längere Zeit, bis zu 14 Tage oder 3 Wochen, stehen muss, so scheinen unzweifelhaft Veränderungen chemischer Natur darin stattzufinden, die die Infectionsmöglichkeit wesentlich herabsetzen.

Die folgenden Versuchsreihen 7, 8, 9 und 10 sind von grossem theoretischen und praktischen Interesse. Die Versuche stecken noch im Anfangsstadium, bezeichnen jedoch gewissermaassen eine Etappe und eine Eröffnung neuer Bahnen in der Erforschung der Kropfkrankheit. Darum halten wir uns jetzt schon berechtigt, unsere neuen Resultate niederzulegen und zur Anregung weiteren Kreisen mitzutheilen. Versuchsreihe 7 beschäftigt sich mit der experimentellen Erzeugung von Kropfwasser. Zu diesem Zwecke füllten wir ein Gefäss mit dem Gestein der Rupperswiler Kropfwasserquelle an, und liessen nun zu diesem Gesteine das Wasser der kropffreien Auensteiner Quelle zufliessen und 1—2 Wochen darin stehen, um das eventuell vorhandene Kropftoxin aus dem Gesteine auszulaugen. Das Resultat bei 10 Thieren ist bis zur Stunde ein negatives. Keines von den Thieren hat einen Kropf bekommen. Das Resultat ist für uns kein überraschendes gewesen, wir haben dies erwartet. Mit Absicht haben wir das Grundgestein der Quelle, Kies (Terrassenschotter), gewählt, es ist dies ein fluviatiles Gebilde. Ob dieser Kies aus kropfführenden Formationen stammt, kann nicht gesagt werden. Sicher ist nur, dass dieser Kies nicht Urheber der Kropfaffection zu sein scheint. Die Ursache muss tiefer im Einzugsgebiet der Quelle gesucht werden. Dann muss aber unsere Versuchsanordnung als eine äusserst grobe Nachahmung der Natur angesehen werden. Die Zeit, während der die Auslaugung dauerte, dürfte eine viel zu kurze gewesen sein; dann war die Mächtigkeit der Schichte jedenfalls auch eine viel zu geringe, um genügend Toxine an das durchströmende Wasser abzugeben. Wir können diesem Versuche keine zu grosse Bedeutung beimessen, werden ihn jedoch in anderer Form mit einem rein kropfführenden Gesteine wiederholen, ohne ein günstiges Resultat a priori zu erwarten.

Mehr Bedeutung dürfte der Versuchsreihe 8 zugeschrieben werden. Wir füllten ein Gefäss mit in ziemlich kleine Partikel zerschlagenen Stücken vom Malm des Jura. (Effingerschichte nach Mühlberg Lettstein, dunkelgraue schiefrige Mergel, mit Zwischenlagen toniger, hellgrauer, dichter Kalkbänklein [cubisch zerfallender Oxford nach Rengger], die oft kleine Gruppen Schwefelkieskrystallchen enthalten, durch deren Verwitterung die glatten muscheligen Kluftflächen oft rothbraun geflammt erscheinen. Nulli parites Hechengensis Qu., Thracia purgens Ag., Ammonites plicatilis Sow.) Dieses mit Steinen angefüllte Gefäss wurde daraufhin mit dem kropferzeugenden Wasser, erst der Aarauer Quelle, dann mit von Rupperswil stammendem Wasser beschickt. Das Wasser war ca. 2 × 24 Stunden mit dem Gestein in Berührung, bevor es den

1) Herr Prof. Abderhalden hatte die Freundlichkeit, uns darauf aufmerksam zu machen, dass dies gerade bei Substanzen in colloidem Zustande der Fall ist.



Ratten verfüttert wurde. Es ergab sich ein äusserst auffallendes Resultat. Von den 6 Ratten, die nach 5, 6, bezw. 8 Monaten Tränkungsdauer getödtet wurden, zeigte keine irgend welche Strumenbildung, wie Fig. I, 5 zeigt. Es muss angenommen werden, dass das kropferzeugende Agens in diesen Gesteinspartikeln gebunden wurde und das Wasser dadurch kropffrei gemacht wurde. Dieser Versuch würde für eine Präformation des Kropftoxins in gewissen Wässern sprechen, welches aber durch gewisse Gesteinsformationen zur Bindung gebracht werden könnte. Der Befund schliesst dabei noch nicht aus, dass in den kropfführenden Formationen das Toxin sich präformirt findet, dort ausgelaugt wird. Kommt nun das mit dem Kropftoxin durchsetzte Wasser durch diese sog. kropffreien Formationen, so kann dort eine Bindung stattfinden und Immunität erzeugt werden.

An Sicherheit gewinnt nun diese Annahme durch Fortsetzung des erwähnten Versuches. Es zeigte sich nun, dass nach 10, 12 bezw. 14 Monaten bei 3 Versuchsthieren langsam eine kropfige Entartung wieder erschien. Diese Kröpfe sind allerdings kaum $^3/_4$ so gross, wie die in anderen Versuchsreihen erzeugten. Sie zeigen, dass der toxische Grad des Wassers eine Einschränkung erfahren hat. Vor Allem aber beweist der Versuch, dass es nicht so leicht gelingt, einen genügend wirksamen Filter gegen das toxische Kropfprincip herzustellen. Wohl mag das Gestein eine ziemliche Menge der Kropftoxine gebunden haben, eine gewisse Sättigung ist jedenfalls eingetreten, dann aber war es nicht mehr im Stande, weitere Toxine zu binden und wurde für sie durchgängig. Aehnliche Vorgänge mögen sich in der Berkefeld-Thonkerze nur in wesentlich kürzerer Zeit abspielen. Diese Versuche müssen natürlich durch zahlreiche Wiederholungen nachgeprüft werden; unsere daran angeschlossene theoretische Erwägung mag uns zu weiterer Forschung einen Fingerzeig geben, als endgültige Lösung der Frage betrachten wir sie nicht.

Bevor wir auf unsere letzte und wichtigste Versuchsreihe eingehen, möchten wir kurz darauf hinweisen, dass wir regelmässig bei unseren Autopsien ein Augenmerk auf das Verhalten des Herzens gerichtet haben. Schon in einer früheren Publication (Med. Klinik. No. 10. 1910) haben wir der Wahrscheinlichkeit Ausdruck gegeben, dass das Kropfherz nicht eine directe Folgeerscheinung der vermehrten Schilddrüsenfunction im Kropfe darstelle, sondern dass es ebenfalls als eine directe Folge dem schädlichen Einfluss des Kropftoxins im Wasser zuzuschreiben sei.

Wir haben dort beschrieben, dass bei kropfigen Ratten sowohl der rechte als auch linke Ventrikel regelmässig hypertrophisch werde und eine gewisse Dilatation erfahre. Zahlenmässig an Durchmesser und Gewicht haben wir die enormen Unterschiede zwischen den Herzen kropfiger und nicht kropfiger Ratten dargestellt. Unsere fortgesetzten Versuche haben die dort niedergelegten Anschauungen in jeder Weise bestätigt und in Fig. V können wir Herzen kropfkranker und kropffreier Thiere in effigie zum Belege unserer Ausführungen vorlegen[1]). — — — — —

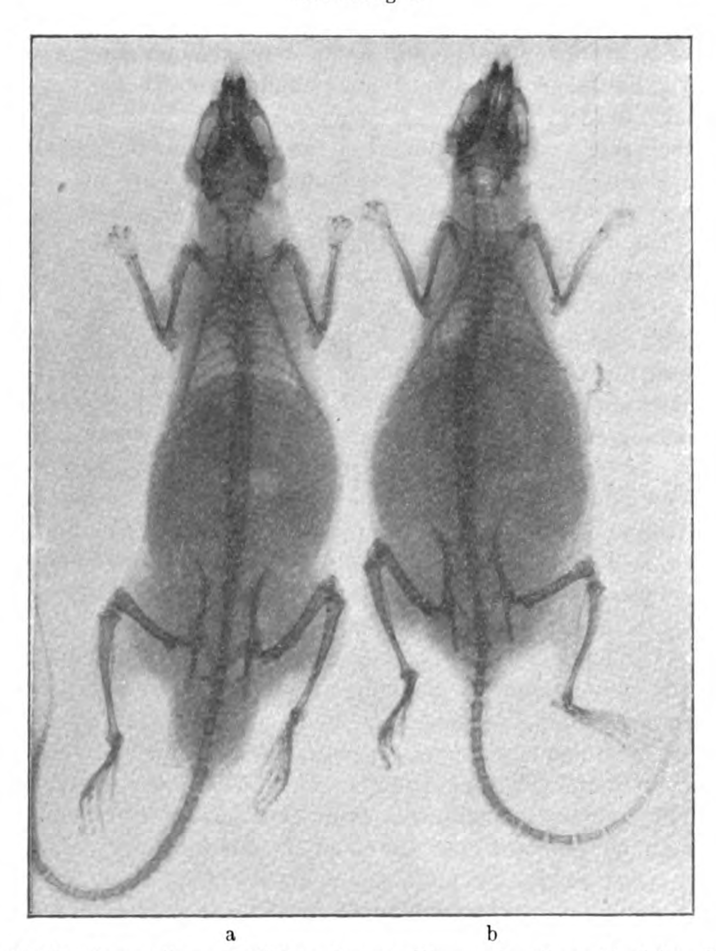
Eine vielleicht etwas unlogische Ideenassociation hat uns auf eine Versuchsreihe geführt, deren erste abgeschlossene Versuche uns jetzt schon

1) Wir werden demnächst die histologischen Veränderungen dieser Herzen darlegen.



in der Erforschung der Kropfkrankheit neue Bahnen weisen. Beschäftigt mit der Literatur über die Krankheiten der Schilddrüse führte uns der Begriff des Colloides in der Schilddrüse und dessen bedeutender Zunahme in der Struma auf die Frage, ob es sich bei der Entstehung der Struma nicht um eine colloide Substanz, d. h. um einen Stoff in colloidem Zustande handeln dürfte, ohne dass wir damit Kropfcolloid und Kropftoxin in einen causalen Zusammenhang gebracht haben möchten.

Abbildung 4.



a b

Ratten, 12 Monate a mit gewöhnlichem Aarauer Wasser, b mit gewöhnlichem Rupperswiler Kropfwasser getränkt. Bei a ist die Wachsthumsstörung etwas geringer als bei b.

Nachdem aber, wie von Kolle nachgewiesen worden, alle modernen bakteriologischen Erforschungsmethoden bei der Erforschung des Kropfproblems versagt hatten, so musste nach einem Grunde des Versagens gesucht werden. Die kropferzeugende Substanz musste andere Eigenschaften besitzen, als die bis jetzt uns bekannten Erreger der Krankheiten, darauf wies der von uns geleistete Nachweis, dass das Kropftoxin den Berkefeldfilter durchdringe, hin. Es wiesen die Versuche Wilm's

darauf hin, dass das Kropftoxin bei Kochen zwischen 70—80° unschädlich wird; dass das Wasser beim Eindichten im Vacuum weniger intensiv toxisch wirkt, dass der endemische Kropf an gewisse geologische Formationen gebunden ist.

Gemäss unserer obigen Ueberlegung haben wir den Graham'schen Versuch der Dialyse vorgenommen und sind dabei so vorgegangen, dass wir einestheils den Dialysator mit Kropfwasser 2tägig anfüllten und das

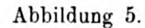
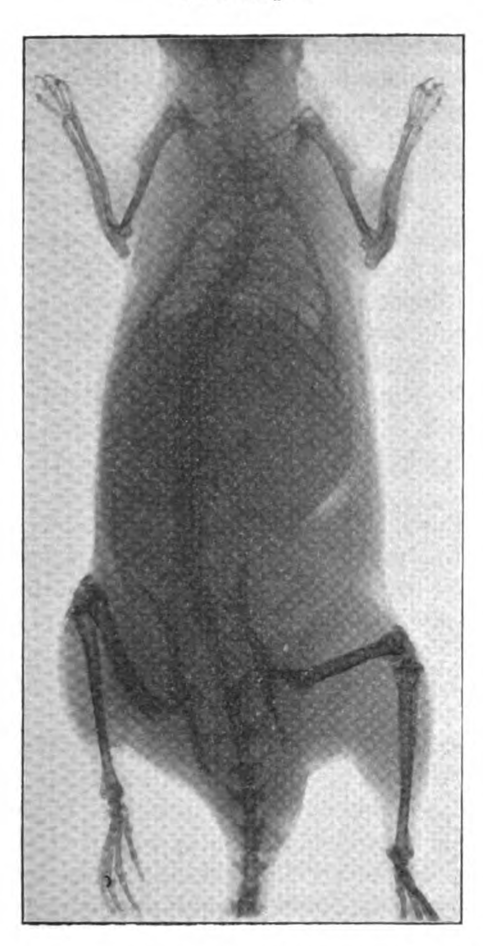


Abbildung 5.



Normale Vergleichsratte zu 2, 3, 4. 12 Monate mit sterilem Wasser getränkt.

durch die dialysirende Scheidewand durchdringende Wasser, das häufig sehr lange brauchte, bis es durchgedrungen war, auffingen und verfütterten. Andererseits suchten wir die Colloidsubstanzen durch Diffusion zu trennen, indem wir den Dialysator in steriles Wasser tauchten und den osmotischen Vorgang abwarteten. Als dialysirende Scheidewand wurde Pergamentpapier in Anwendung gebracht.

Welches waren nun die Resultate unseres Verfahrens?

Von 8 Thieren, welche 12, 10, 8 Monate von dem durch die Membran durchsickernden Wasser genossen, bekam keines auch nur die geringsten Anzeichen einer Struma. Aber auch von den 8 Thieren, die in den gleichen Zeiträumen durch Osmose gewonnenes Wasser erhalten hatten, konnte bei keinem Kropfbildung nachgewiesen werden. Das im Dialysator zurückbleibende Wasser war hingegen stets kropferzeugend geblieben. Bei 4 Thieren, die getödtet wurden, konnte eine deutliche Struma nachgewiesen werden. Es war das auch zu erwarten, da dieses Wasser ja nichts anderes als Kropfwasser ohne Krystalloidsubstanzen war. Abwaschungen der dialysirenden Membran waren nicht im Stande, irgend welche Veränderungen an der Schilddrüse hervorzubringen.

Damit glauben wir den Beweis erbracht zu haben, dass das Kropftoxin in colloidem Zustande sich befindet und dass die Kropfwässer eine colloide Lösung darstellen.

So möchten wir uns kurz mit den Eigenschaften der colloiden Lösungen befassen, so weit sie in der Kropffrage von Bedeutung sind. Jetzt kann gesagt werden, dass viele ungeklärte Fragen auf diesem Wege ihre Lösung finden werden. Alle unsere folgenden Ausführungen, in denen wir uns an den vorzüglichen Grundriss der Colloidchemie von W. Ostwald halten, sollen mit aller Reserve gegeben werden. Auf Grund unseres oben mitgetheilten Resultates aber ergeben sich so zahlreiche neue Fragestellungen, das ganze Kropfproblem wird in eine völlig andere Beleuchtung gerückt, dass wir es uns nicht versagen können, unsere deductiven Ueberlegungen niederzulegen, über eventuell neue Versuchsanordnungen zu berichten.

Nach unseren Darlegungen müssen wir die kropferzeugenden Wässer als eine colloide Lösung im Sinne Graham's auffassen, als ein Sol oder in diesem speciellen Falle als ein Hydrosol betrachten. Die Bestimmung seiner speciellen Eigenschaften muss zu künftigen Untersuchungen den auf diesem Gebiete arbeitenden Chemikern überlassen werden. Unsere Ausführungen können nur als Fingerzeige gelten, in welcher Richtung sich diese Forschungen bewegen möchten.

Nach unserer Meinung muss das kropferzeugende Wasser oder Kropfhydrosol, wie wir es kurz bezeichnen möchten, wie jede colloide Lösung aus zweierlei räumlich getrennten Stoffen bestehen, einer Flüssigkeit, dem Wasser, und einem in derselben zertheilten festen oder flüssigen Körper. Diese beiden Theile, welche als physikalisch-chemische Phasen des Sols zu betrachten sind, machen dessen Grundeigenschaft, die Mehrphasigkeit und Heterogenität, aus.

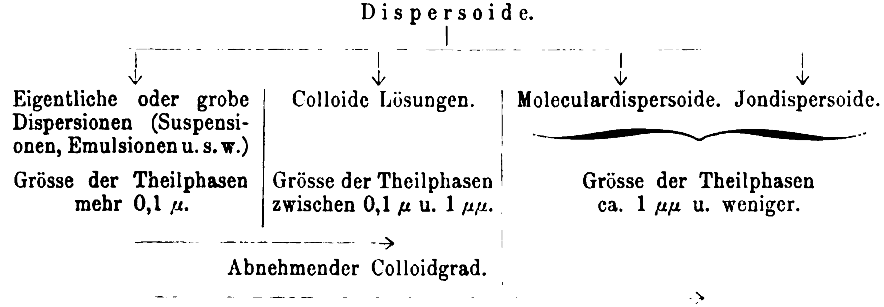
Die Heterogenität des Kropfhydrosols ist jedenfalls nicht makroskopischer Natur, sondern das Kropfhydrosol erscheint uns bei freier Betrachtung als rein homogen; es ist mikroheterogen. Der Nachweis der Mikroheterogenität wird durch die Mikroskopie, event. Ultramikroskopie zu erbringen sein. Statt mikroheterogen können wir auch den von P. P. v. Weimarn und W. Ostwald angewandten Ausdruck dispersheterogen gebrauchen. Das Kropfhyrosol wäre nach der Definition dieser Autoren als ein dispersheterogenes System im Allgemeinen, oder als ein Dispersoid zu betrachten.



Die eine Phase oder das Dispersionsmittel wäre das reine Quellwasser, die andere, aus getrennten Theilchen bestehende „disperse“ Phase würde als das hypothetische Kropftoxin zu betrachten sein. Beide Phasen berühren sich unter ausserordentlich grosser Oberflächenentwicklung oder Krümmung (W. Ostwald)[1].

Die aus getrennten Theilchen bestehende „disperse“ Phase kann aus Theilphasen, theils kugeliger, theils krystallinischer Form, bestehen. Auf diese Weise können die verschiedenen Folgen des Genusses von Kropfhydrosol erklärt werden, die sich als Kropf, Cretinismus (vor Allem die Wachsthumsstörung), Kropfherz, gewisse Gehirnstörungen geltend machen. Zulässig wäre aber auch die Annahme, dass das heterogene Kropfhydrosol als Dispersoid aus mehr als zwei Phasen besteht und so die complicirten Folgezustände erklären lässt. Darauf deutet auch unser Versuch mit der Berkefeld-Thonkerze, welche die eine kropferzeugende (auch Kropfherz) Phase mit dem Dispersionsmittel durchlässt, während sie die andere Phase, welche die cretinistische Wachsthumsstörung macht, zurückbehält.

Die Dispersoide erfahren nach ihrem Dispersitätsgrade oder ihrer specifischen Oberfläche nach W. Ostwald folgende Eintheilung:



Die Molecular- und Jondispersoiden entsprechen nach Pöschl den krystalloiden Lösungen im Sinne Graham's. Nach unserem Versuche wäre das Kropfhydrosol in die colloiden Lösungen einzureihen, als grobe Dispersion dürfte es kaum aufgefasst werden, dagegen spricht auch der Filtrationsversuch mit der Berkefeld'schen Thonkerze.

Dagegen kann als nicht ausgeschlossen betrachtet werden, dass, wie oben schon erwähnt, die disperse Phase eines Kropfhydrosols als zusammengesetzt betrachtet werden muss, die ähnlich, wie die Versuche von Michaelis gelehrt haben, aus einer mikroskopisch wahrnehmbaren Phase und einer ultramikroskopisch resp. moleculardispersen Phase bestehen würden. W. Ostwald macht darauf aufmerksam, dass Eiweisslösungen ein analoges Verhalten und Goldhydrosolen ultramikroskopische Theilchen zeigen. Im Kropfhydrosol besässen wir also eine die Berkefeld-Thon-

1) Diese Auffassung gewinnt noch dadurch an grösserer Beweiskraft und Wahrscheinlichkeit, dass es uns neuerdings gelungen ist, mit dem Stalagmometer von Traube eine wesentlich differente Tropfenzahl bei Kropfquellen und kropffreiem Wasser nachzuweisen, dass also die Oberflächenspannung eine differente wäre.

kerze durchdringende, kropferzeugende, und eine zurückbleibende, den Cretinismus erzeugende Phase. Diese letztere Phase kann ganz gut als eine eigentliche oder grobe Dispersion (Suspension oder Emulsion u. s. w.) aufgefasst werden. Es soll aber nicht vergessen werden, dass dieses Schema, wie W. Ostwald darlegt, rein willkürlicher Natur ist, und dass nach Pichon und S. E. Linder zwischen den einzelnen Gruppen zahlreiche Uebergänge vorhanden sind, dass der Dispersitätsgrad sich eben stetig verändern kann. Das dürfte auch für das Kropfhydrosol der Fall sein. Der verschieden starke Toxicitätsgrad der Kropfwässer verschiedener Gegenden spricht unbedingt für ein derartiges Verhalten.

Die colloiden Systeme können nach ihrer Formart, dem Aggregatzustand weiter classificirt werden. Für das Kropfhydrosol kommen nur zwei Arten in Betracht, das Suspensionscolloid Fl + F und das Emulsionscolloid Fl + Fl. Das reine Kropfhydrosol dürfte unzweifelhaft als Emulsionscolloid aufgefasst werden, ob sich aber die cretinogene Noxe nicht in einem suspensionscolloiden Zustande befindet, ist eine Frage, die noch entschieden werden muss. Der Versuch von Wilms, durch Destillation im Vacuum das Kropfgift einzudichten, wobei er einen Niederschlag von Kalksalzen an der Gefässwand erhielt, der das Kropftoxin mitzureissen schien, spricht sehr für das Vorhandensein einer dispersen Phase, die ja durch Centrifugiren coagulirt werden kann[1]) und nach Pöschl als Niederschlag in den Eigenschaften einem feinsten festen Pulver ähnlich ist. Diese feste disperse Phase würde die kropferzeugende, flüssige Phase mit sich reissen und auf diese Weise unschädlich machen. Wir hätten also im Kropfhydrosol die Mischung eines Suspensions- mit einem Emulsionscolloid vor uns; also auch hier wieder das Vorhandensein eventuell zweier disperser Phasen. Es kann natürlich auch die Frage aufgeworfen werden, ob in diesem Falle es sich nicht um Beziehungen zwischen Suspensionen und Emulsionen einerseits, zu den colloiden Lösungen andererseits handelt, wie auch W. Ostwald der Möglichkeit Raum lässt, dass aus groben Dispersionen bei entsprechender Steigerung des Dispersitätsgrades zwei Typen colloider Lösungen entstehen können, wie neuerdings empirisch als wässerige Golddispersoide aus Eiweiss- und Gelatinelösung gefunden worden sind (Zsigmondy).

Das reine Kropfhydrosol, wie es aus der Filtration des Berkefeldfilters gewonnen wird, ist jedenfalls emulsoid und ist als „lyophil" aufzufassen. Hierdurch würde sich auch die erhebliche Beeinflussung der kropferzeugenden Wässer erklären lassen, welche sie schon bei Temperaturen von 70—80° erleiden und die toxische Wirkung aufheben. Die innere Reibung der Emulsoide erfährt durch Temperaturänderungen wesentliche Veränderungen. Es soll aber auch hier wiederum erwähnt werden, dass zwischen den Suspensoiden und Emulsoiden fliessende Uebergänge vorhanden sind, die natürlich auch für das Kropfhydrosol in Frage kommen können.

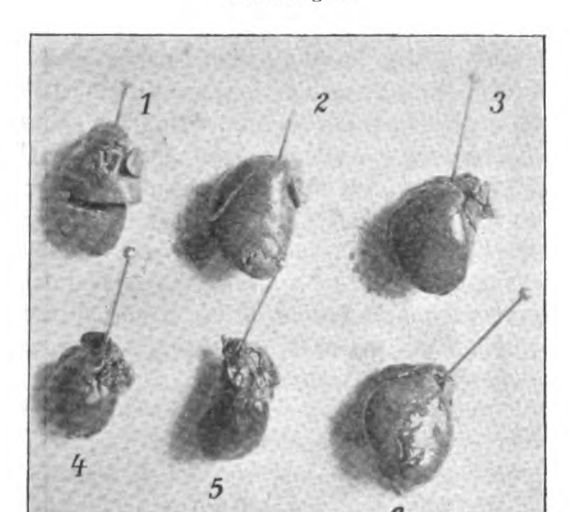
Ueber die im Kropfhydrosol auftretenden Oberflächenenergien kann noch keine Angabe gemacht werden, wie auch die allgemeine Energetik dieses Dispersoides noch seiner specialistischen Untersuchung durch

1) Derartige Versuche sind im Gange.

einen competenten Chemiker harrt. Die Oberflächenenergie kann wohl bei der Entstehung der dispersen Phase im Kropfhydrosol in Frage kommen, eventuell auch bei der Adsorption dieser Phase in gewissen Gesteinen geologischer Schichten. Nicht ausgeschlossen ist aber auch ihre Betheiligung bei der Entstehung der Struma im Organismus, deren Genese noch völlig in physiologischer Dunkelheit schwebt. Vielleicht wirkt — unter aller Reserve ausgesprochen — die Epithelzelle der Schilddrüse wie eine dialysirende Membran.

Wie wir schon in der Einleitung zu dieser Arbeit ausgeführt haben, muss unbedingt daran festgehalten werden, dass unter einer colloiden Lösung immer nur der colloide Zustand eines Stoffes verstanden werden

Abbildung 6.



1 = Herz einer Ratte, $6\frac{1}{2}$ Monate mit filtrirtem Rupperswiler Wasser getränkt. — **2** = Herz einer Ratte, 6 Monate mit reinem Ripperswiler Wasser getränkt. — **3** = Herz einer Ratte 5 Monate mit Wasser der Trias-Asp getränkt. — **4** = Herz einer Ratte, $7\frac{1}{2}$ Monate mit Jurawasser kropffrei getränkt. — **5** = Herz einer Ratte, 6 Monate mit dem durchgesickerten Wasser des Dialysators getränkt. — **6** = Herz einer Ratte, 7 Monate mit Aarauer Wasser getränkt.

muss, dass dieser Stoff also auch in krystalloidem Zustande vorkommen kann. Ob dieser Stoff nun in krystalloidem Zustande auch Kropf erzeugend wirkt, ob er überhaupt krystalloid vorkommen kann, ist ganz eine Frage für sich. Nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen kann sie nicht entschieden werden. Besonders neuerdings ist von italienischen Autoren behauptet worden, dass die Kröpfe auch durch Luftinfection erzeugt werden können, dabei könnte eventuell ein Stoff in krystalloidem Zustande in Frage kommen. Alle Erfahrungen sprechen aber gegen einen derartigen ätiologischen Zusammenhang.

Für eine rationelle Weiterentwicklung der Kropffrage als colloidchemisches Problem werden von chemischer Seite alle die Methoden zur



Bestimmung des Dispersitätsgrades in Anwendung kommen müssen. Die Unterschiede von Kropf erzeugenden und den Kropf nicht erzeugenden Gewässern werden untersucht werden müssen. Die Trennung der Colloide von den Moleculardispersoiden, die Dialyse ist in unserer Versuchsanordnung schon vorgenommen worden. Als weitere Versuchsanordnungen werden die optischen Methoden in Anwendung kommen müssen. Die verschiedenen Wässer, die Kropf erzeugen oder wirkungslos bleiben, werden im Polarisationsapparat oder ultramikroskopisch untersucht werden müssen. Es ist von derartigen Untersuchungen zu hoffen, dass für die verschiedenen Wässer differente Eigenschaften erzielt werden können.

Auch Untersuchungen über die Zustandsänderungen des Kropfhydrosols werden in Frage kommen müssen, die Aenderung des Dispersitätsgrades und der räumlich homogenen Vertheilung der Phasen. Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass die verschiedene Intensität verschiedener Kropfwässer, aber auch die sicher nachgewiesene speciell nach den Jahreszeiten wechselnde Intensität einzelner Kropfquellen auf derartigen Aenderungen der colloiden Stoffe beruht. Durch erhöhte Temperaturen können colloide Systeme eine Aenderung erfahren, es kann Coagulation eintreten, die Stabilität wird verändert. Ein ähnlicher Vorgang kann im Kropfhydrosol nach den Versuchen von Wilms angenommen werden.

Alle weiteren Eigenschaften colloider Systeme wie Sättigung, Uebersättigung, Bewegungserscheinungen, Osmose, etc. sind alles Dinge, die vorläufig die Frage nach der Aetiologie des Kropfhydrosols noch wenig beleuchten, immerhin kann es nicht überflüssig sein, wenn auch darauf hinzielende Versuche vorgenommen werden.

Von einem besonderen Interesse dürfte es sein, die Viscosität (innere Reibung) des Kropfhydrosols im Vergleich zu Kropf nicht erzeugenden Wässern zu untersuchen. Es ist insbesondere daran zu erinnern, dass die Viscosität bei den verschiedenen Arten von Schilddrüsenerkrankungen beim Menschen sehr wechselnde sind, wie neuerdings speciell von Kottmann nachgewiesen worden ist. Vielleicht liesse sich hier ein Zusammenhang nachweisen, der vorläufig rein hypothetisch bleiben muss.

Ueber die optische Heterogenität des Kropfhydrosols wissen wir vorläufig gar nichts, und auch in dieser Richtung können Untersuchungen von grösster Bedeutung werden. Opalescenz und Fluorescenz scheinen im Kropfhydrosol nur in sehr geringem Grade vorhanden zu sein.

Wenn wir uns die Frage vorlegen, woher stammen die Kropfhydrosole, wie sind sie entstanden, so stehen wir auch hier wieder vor einem tiefen Räthsel, das nicht so leicht und bald gelöst wird. Das Kropfhydrosol ist ein der Natur entnommenes Product, das weniger rein, deren Zusammensetzung weniger genau bekannt ist als die künstlich hergestellten colloiden Systeme.

Wenn die colloiden Systeme auch auf verschiedene Weise entstehen, so sind auch für das Kropfhydrosol verschiedene Entstehungsmöglichkeiten gegeben, wenn durch vorsichtige Schichtung von Wasser auf eingetrocknete Brocken von Thon, Ultramarin, Indigo Suspensoide entstehen können, so muss der Möglichkeit Raum gegeben werden, dass in den kropferzeugenden geologischen Schichten ein ähnlicher Vorgang stattfinden kann.

Es können aber Emulsoide durch typisch freiwillige Dispersion ent-



stehen, so sind nach W. Ostwald alle Lösungsvorgänge von Eiweisskörpern, die zur Entstehung emulsoider Lösungen führen, offenbar derartige colloide Auflösungen. Diese freiwillige Dispersion kann vielleicht im Sinne von Wilms die Reste von Flora und Fauna der kropfführenden Formationen betreffen, es kann sich aber auch um viel recentere Vorgänge handeln, indem ein Lebewesen seine Thätigkeit dabei entfaltet und die disperse Phase, wie etwa ein Bacillus sein Toxin direct abscheidet. Die ganze Reihe chemischer und elektrochemischer Reactionen, wie sie bei der Entstehung colloider Systeme vorkommen, können dabei betheiligt sein. Das ist eben ein dunkles Gebiet und vielleicht nur der colloidchemischen Forschung dürfte es gelingen, den dichten Schleier, der noch darüber lagert, etwas zu lüften.

Es soll aber gerade hier daran erinnert werden, dass die Zeit noch nicht so weit zurückliegt, in der die verschiedensten mineralogischen Beimengungen als Kropfursache angesehen wurden, so der Kalkgehalt des Wassers, Magnesia, Schwefeleisen, Kupferkies, Florine, Jodide, Chlorine. Es muss zugegeben werden, dass ja jeder Stoff molecular dispers oder colloid auftreten kann, und von den oben erwähnten Stoffen sind doch einige bekannt, dass sie sowohl in krystalloidem als auch colloidem Zustande auftreten können, so der Schwefel als Metalloid, eine ganze Anzahl von Leichtmetallen, darunter das Calcium, weiter zahlreiche Sulfide, Oxyde, Hydroxyde und Salze, speciell Chloride, wahrscheinlich auch Jodide. Nur colloid kommt z. B. das Magnesiumhydroxyd vor.

Wenn es auch kaum wahrscheinlich ist, dass irgend einem dieser Stoffe eine erhebliche Rolle in der Kropfätiologie zukommt, so muss doch in der zukünftigen Erforschung des Kropfhydrosols daran gedacht werden.

Ueber die Gelatinirung und Coagulation des Kropfhydrosols kann zur Stunde noch absolut nichts ausgesagt werden, und muss auch hier eine Klärung der Frage der Zukunft vorbehalten bleiben Ob beim Erhitzen des Kropfhydrosols eine Gelatinirung stattfindet, ist fraglich, ebenso bei Temperaturerniedrigung. Da wir wissen, dass durch Erhitzen einem Wasser, die Fähigkeit, Kropf zu erzeugen, genommen wird, so kann es von Interesse sein, nachzusehen, ob gefrorenes Kropfwasser seine Eigenschaften auf ähnliche Weise einbüsst. Gelatinirungsvorgänge werden makroskopisch kaum auszulösen sein, da die Concentration des Kropfhydrosols eine sehr geringe zu sein scheint. Dass eine Quellung des Kropftoxins auftreten kann, kann nicht kurzweg von der Hand gewiesen werden, da in den kropfführenden Formationen eine Quellung gewisser Substanzen vorkommen kann, die mit dem Kropfhydrosol in gewissen Beziehungen stehen.

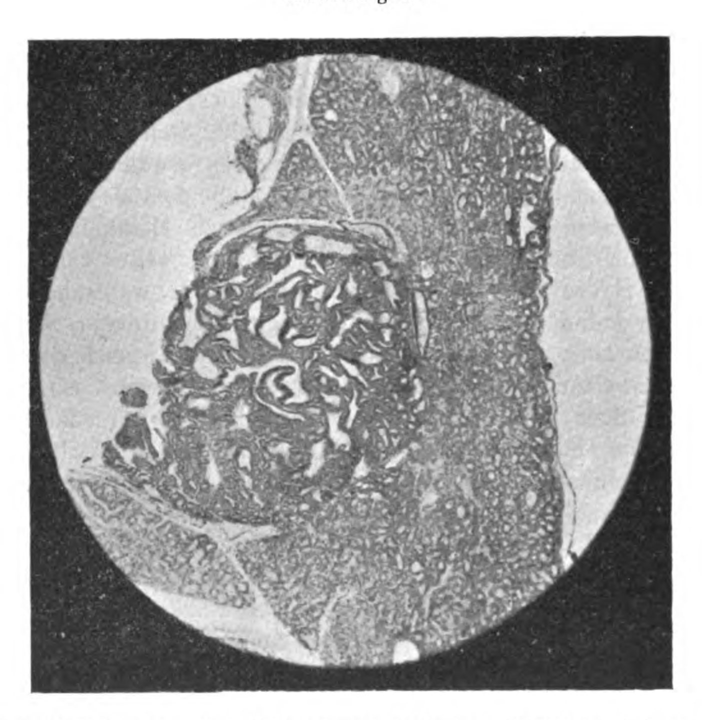
Für die Kropftheorie von grösster und theilweise grundlegender Bedeutung sind nun die Erscheinungen der colloiden Stoffe, die unter dem Begriff der Adsorption fallen.

Nach W. Ostwald versteht man unter Adsorptionserscheinungen die Gesammtheit der Volumenverminderungen, Dichtevermehrungen und die Folgewirkung dieser Erscheinungen an den Oberflächen disperser Systeme. Diese Erscheinungen sind vornehmlich in zweiphasigen Systemen vorhanden. Viel complicirter gestalten sich die Verhältnisse in dreiphasigen



Systemen und im Kropfhydrosol werden wahrscheinlich derartige vorhanden sein. Wir müssen rechnen, dass in dreiphasigen Systemen, zu welchen das Kropfhydrosol wahrscheinlich gehört, die Adsorptionsvorgänge sich so gestalten, „dass in Dispersoiden sehr verschiedenen Dispersitätsgrades die Gleichmässigkeit der dispersen Phase dadurch gestört werden kann, dass man etwa einen festen, selbst möglich dispersen Körper, z. B. Kohle in das System hineinbringt. Schüttelt man das Dispersoid mit dieser dritten Phase und wartet einige Zeit, so zeigt sich in der Regel, dass ein Theil der dispersen Phase aus dem Dispersionsmittel verschwunden ist. Man findet ihn an der Oberfläche des hineingebrachten Körpers.

Abbildung 7.



Typus eines Knötchens aus einer Rattenstruma, 6 Monate mit filtrirtem Wasser getränkt.

Bei zweiphasigen Systemen konnte eine besonders grosse Energie in der Adsorption zwischen festen und flüssigen Stoffen, z. B. bei der Benetzung feiner Pulver, bei der Durchfeuchtung des Ackerbodens nachgewiesen werden (P. Ehrenberg).

Wie die Adsorptionserscheinung schon lange bekannt ist, so hat sie für die verschiedensten Zweige der Biologie, der Physiologie, der Immunochemie grosse Bedeutung erlangt. Sie spielt aber auch eine grosse Rolle in der Agriculturchemie, in der Industrie und Technik. Für die geologische Theorie der Kropfätiologie kommt der Adsorptionserscheinung unzweifelhaft eine hohe und weittragende Bedeutung zu. Unser Versuch, durch Beschicken von Gesteinen aus kropffreier Formation mit kropf-

.erzeugendem Wasser, dem Kropfhydrosol, hat darauf hingedeutet, das in diesem Gestein gewisse Adsorptionserscheinungen vor sich gegangen sind. Die kropferzeugende disperse Phase des Kropfhydrosols scheint an dem Adsorbens des Juragesteins und aus dem Adsorptionsmedium, dem Wasser, gelöst worden zu sein. Der Vorgang dürfte als eine rein feste Adsorption aufgefasst werden. Welche Energiequellen dabei in Betracht kommen, kann noch nicht entschieden werden. Im festen Adsorbens sind sie jedenfalls vornehmlich mechanischer und chemischer Natur: in wie weit elektrische in Frage kommen, kann noch nicht ausgesagt werden. Daneben muss daran gedacht werden, dass auch sicher einem flüssigen

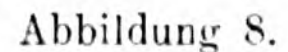
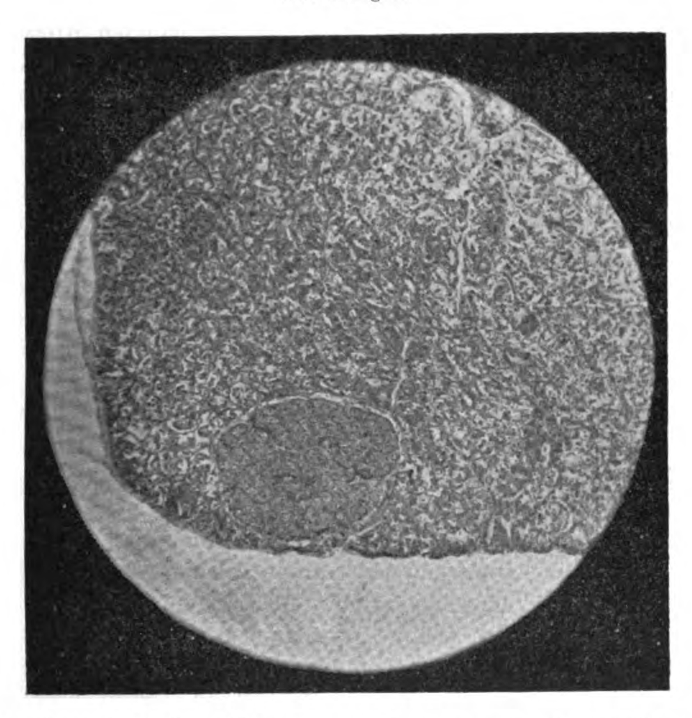


Abbildung 8.



Typus einer hyperplastischen Rattenstruma mit vorwiegender Degeneration und Desquamation der Epithels. 6 Monate Tränkung mit Rupperswiler Wasser.

Adsorbens eventuell ähnliche Eigenschaften zukommen können, und dass auch auf diesem Wege die kropferzeugende disperse Phase unwirksam gemacht werden kann. Die Gesteine als feste Phase haben eine sehr grosse absolute Oberfläche und eine intensivere Adsorption ist darum desto erklärlicher. Gerade aber die Emulsoide, zu denen das Kropfhydrosol mit grösster Wahrscheinlichkeit gehört, werden stärker adsorbirt als die Suspensoide. Nach unserem oben citirten Versuche scheint aber diesen Gesteinen das Adsorptionsvermögen nur bis zu einem gewissen Grade innezuwohnen, so dass sie nach einem entsprechenden Zeitraume gewissermaassen gesättigt, die weitere disperse Phase durchlassen. Nur auf diese Weise wird es erklärbar, dass das Juragestein nach ca. 6—12

Monaten das kropferzeugende Agens wieder durchliess. Dass die Adsorptionsvorgänge des Kropfhydrosols wahrscheinlich reversibel sind, mag daraus hervorgehen, dass die Möglichkeit eines Auswaschens von adsorbirten Stoffen aus den betreffenden Gesteinsschichten zugegeben werden muss, jedoch der experimentellen Bestätigung noch bedarf.

So viel über die Bedeutung der Colloidchemie für die Frage der Kropfätiologie. Es wäre eine müssige Frage, danach zu forschen, in wie weit durch obige Ueberlegungen die Anschauungen über die Natur des Colloidzustandes eine Beeinflussung erfahren; ob die Lösung, Adsorptions- oder Suspensionstheorie, dadurch eine Bestätigung erfährt. Alle diese rein theoretischen Ausführungen und Erwägungen, die theilweise der Sache gemäss hypothetischer Natur sein müssen, haben nur den Zweck, auf Grund einiger sicherer Experimente die betheiligten Kreise auf die ebenso interessanten wie complicirten Dinge hinzuweisen. Mit dem Nachweise eines in colloidem Zustande sich befindlichen Stoffes als Kropfursache sind wir dem Grunde der Krankheit um einen kleinen Schritt näher gekommen. Ob der Erreger der Krankheit nicht doch in einem Organismus steckt, der in Wasser sein Dasein fristet und colloide Stoffe abgiebt, die in gewissen Gesteinsformationen adsorbirt und so unwirksam werden, wer weiss es. Wohl können aber auch die Stoffe in den Gesteinen schon vorhanden sein, und durch ihre Bindung mehr oder weniger leicht an das durchströmende Wasser abgegeben werden. Es darf nicht vergessen werden, dass die Bedeutung der Colloidchemie für die Mineralogie ständig im Wachsen begriffen ist. Durch Cornu wissen wir, dass zahlreiche Minerale als Gele zu betrachten sind, die Breithaupt als parodin bezeichnet. So fanden sich zahlreiche Gele unter den Hydroxyden; wasserhaltigen Phosphaten: Arseniaten, Antimoniaten, Silikaten; unter den Elementen, Sulfiden, Haloidsalzen.

Der Schluss Cornu's, dass die Gele des Mineralreiches die typischen Producte aller normalen Verwitterungsprocesse sind, kann nur als ein sehr wesentliches Unterstützungsmoment für die Theorie aufgefasst werden, welche das Kropfhydrosol in den Gesteinsformationen selbst entstehen lässt.

Sind wir aber theoretisch und experimentell in der Auffassung der kropferregenden Substanz in colloidem Zustand soweit gekommen, so deuten viele Anzeichen darauf hin, dass die Entstehung des Kropfes im Organismus selbst auf ähnliche Weise aufgefasst werden muss. Mit aller Reserve ausgesprochen, kann die disperse Phase des Kropfhydrosols im Darme, wie Blum vermuthet, aufgenommen werden. Die Auffassung der Schilddrüse als dialysirender Membran, welche diese disperse Phase vielleicht mit Hilfe des Jods festhält und zur Gelatinirung bringt, liegt nahe: Die Zellen können auch als adsorbirende Oberflächen aufgefasst werden. Gerade unter den organischen Emulsoiden, den Eiweisskörpern sind, wie J. Loeb und W. Pauli dargethan, die Adsorptionserscheinungen recht häufig vorhanden. Specifische Adsorption bei organischen Emulsoiden sind besonders häufig. Man denke an das Jod und Brom in Meeresalgen, an die Speicherung gewisser Arzneistoffe und Gifte in bestimmten thierischen Organen und Geweben (z. B. Jod in der Schilddrüse). Diese wenigen Bemerkungen mögen genügen um zu zeigen, dass wir mit einer

colloid-chemischen Auffassung auch in die verwickelte Biologie und Physiologie der Schilddrüse eventuell einiges Licht bringen können.

Zum Schlusse möchten wir noch kurz darauf hinweisen, welche Versuchsanordnungen für die nächste Zeit von Bedeutung sein dürften, und die nur soweit unsere bescheidenen Einrichtungen und Mittel es uns gestatten, von uns durchgeführt werden sollen. Die von uns bis jetzt ausgeführten Versuche sollen ihre Wiederholung erfahren.

Wenn eine Reversibilität vorhanden ist, so müssen folgende Versuche glücken. Fein zerriebenes Juragestein wird mit Kropfwasser einige Monat lang beschickt, und dann soll das Gestein durch destillirtes Wasser ausgelaugt werden. Werden Ratten mit derartigem Wasser getränkt, so können Kröpfe zu erwarten sein.

Im Weiteren muss kropferzeugender, pulverisirter Molassesandstein, durch Beschickung mit destillirtem Wasser, wenn die Absorption nicht eine zu intensive ist, und Reversibiltät vorhanden ist, wahrscheinlich kropferzeugendes Wasser geben. Wird dieses Wasser aber der Dialyse unterworfen, so muss es wieder unwirksam werden.

Im weiteren soll untersucht werden, ob Temperaturerniedrigung, also Gefrierenlassen, eine Unwirksamkeit zur Folge hat wie die Temperaturerhöhung des Kropfwassers. Von grossem Interesse wird es sein, das durch den Berkefeldfilter gewonnene, reine Kropfwasser der Dialyse zu unterwerfen und seine Wirkung nun zu untersuchen. Die colloid-chemischen Unterschiede von kropferzeugenden und nicht kropfmachenden Wässern, in Bezug auf Ultramikroskopie, Polarisatien, Centrifugiren etc. werden von competenter chemischer Seite aus geprüft werden müssen. Auch der auf der dialysirenden Membran oder auf Berkefeldthonkerze zurückbleibende Rückstand wird der mikroskopischen Untersuchung unterworfen werden müssen.

Von Versuchen, die wir nebenbei ausführen, möchten wir erwähnen, dass wir bei allen durch Operation entfernten Strumen durch Wasser das Colloid zu erhalten suchen, und die so gebildete Mischung Ratten zu trinken geben, die sie gerne verzehren. Auf den Erfolg dieser Versuche in Bezug auf Kropfbildung sind wir sehr gespannt.

Auf unsere obigen Ausführungen wird man uns mit dem Einwande begegnen, es handle sich zum grossen Theile um rein hypothetische Erwägungen, die nur zum geringen Theile mit Thatsachen gestützt werden. Wir sind uns dessen wohl bewusst.

In allen Wissenschaften, auch in den exactesten sind weitere Fortschritte nur von neuen Fragestellungen zu erwarten, die sich auf theoretische Erwägungen stützen. In der Kropfforschung bewegen wir uns — trotz zahlreicher Comité's — stets in denselben Bahnen, und wenn irgendwo, so ist es hier dringend nothwendig, die alten verfahrenen Geleise zu verlassen und neue Wege zu suchen, auf denen die Lösung des in so vielen Beziehungen reizvollen Problems geschehen kann. Nur dann können wir erwarten, dass von der Kropfforschung Lichtstrahlen auf andere Gebiete fallen, und so indirect an der Lösung des Geschwulstproblems, denn der Kropf ist gewissermaassen eine Geschwulst, gearbeitet wird.



II.

Aus der wissenschaftlichen Abtheilung der Kgl. chir. Klinik Berlin (Geh. Rath Bier).

Die Tiefenwirkung der Entzündung.

Von

Gustav Erlanger, Berlin,
Medicinalpraktikant.

Schon von jeher haben sich die Aerzte vorgestellt, dass man durch irgend welche Mittel einen Einfluss auf tiefer liegende Gewebe und Organe von der Haut aus geltend machen könne. So bedienten sich die Aerzte bis vor nicht zu langer Zeit in ausgedehntestem Maasse der sogenannten Derivantien, der hautableitenden Mittel. Das sind meistens Stoffe, die eine Entzündung der Haut hervorrufen. Durch diese Entzündung glaubte man, ausgehend von der Vorstellung, dass Blutentlastung für die Organe günstig sei, eine Wendung zum Besseren, eine Heilung herbeiführen zu können. Da auch gute Resultate nicht selten waren, wurden diese Derivantien unterschiedslos angewandt. Man griff vom einfachsten Reiz, der milde wirkenden Jodtinctur, zu den schärfsten Reizen, dem Senföl und der Cantharidentinctur, ja man schreckte sogar nicht zurück vor Quälereien; wir erinnern nur an die Anwendung von Fontanellen (in die Haut geschlagene Löcher, die durch eingelegte Erbsen am Heilen verhindert werden), der Moxe (auf der Haut verbrannte Räucherkerzen und dergl. mehr) und zuletzt des „Cauterium actuale", des Ferrum candens.

Es ist klar, dass man eine Heilmethode, die so oft praktisch angewandt wurde, auch theoretisch in ihrem physiologischen Zusammenhang zu ergründen suchte. Da jedoch bei der Complicirtheit des entzündlichen Vorganges der Einblick in die Wirkung der Derivantien nicht leicht zu gewinnen ist, so war die theoretische mangelhafte Erkenntniss vielleicht der Hauptgrund, dass die Aerzte die Anwendung der Derivantien allmählich aufgaben, obwohl ihr praktischer Nutzen sich vielfach nicht verkennen liess. Immerhin haben gerade unter den Chirurgen bedeutende Autoren sie niemals ausser Acht gelassen und sind für ihre Verwendung energisch eingetreten [Landerer[1])]. Zweifellos hat in

1) Landerer, Lehrbuch der allgemeinen chirurgischen Pathologie und Therapie. 1890. S. 76.



neuerer Zeit, nachdem das Wesen der Entzündung klar geworden ist, auch die Derivantienbehandlung an Boden gewonnen, und wenn man auch nicht mehr mit Haarseilen, Moxen und Ferrum candens arbeitet, so ist die Behandlung mit Röntgen-, Radium- und anderen Lichtstrahlen, ein Theil der hydrotherapeutischen Maassnahmen, die Jodvasogen- und Ichthyoleinreibungen nichts anderes, als die alte Derivantienbehandlung in einem neuen Gewand. Und selbst in ihrer ältesten Gestalt wird vielfach von erfahrenen Klinikern (Heubner, siehe weiter unten) die Derivantienbehandlung angewandt und geschätzt.

Die Literatur über dieses Thema enthält eine Menge von Arbeiten. Zusammenfassend behandelt in seinem Buche „Hyperämie als Heilmittel" Bier die Derivantien. Er bespricht da die Arbeiten von Autoren, die auch wir nachstehend ausführlich citiren. Im Laufe der Untersuchung wirft Bier, ausgehend von chirurgischen Beobachtungen und Erfahrungen, die Frage auf, ob eine Entzündung von der Tiefe aus nach der Oberfläche anders wirken sollte, als umgekehrt. Wir haben nun die Frage nach der Wirkung der Entzündung von der Oberfläche aus in die Tiefe durch eine Reihe von Experimenten zu erforschen gesucht. Da die Derivantien zur Erregung einer Entzündung benutzt wurden, müssen wir zunächst Arbeiten über dieses Gebiet aufführen.

Es beschäftigte sich Zülzer[1]) mit der Wirkung der ableitenden Mittel. Zülzer pinselte bei einem starken Kaninchen die glatt rasirte Seite des Rückens von der Schulterblatthöhe an in der Ausdehnung von etwa $3^1/_2$ Zoll Länge und 2 Zoll Breite mit Cantharidincollodium und zwar wiederholte er die Pinselung durch 14 Tage lang. Bei der Section des Thieres zeigte sich die Haut oberflächlich theils eiternd, theils verschorft; die Blutgefässe auf der unteren Fläche waren stark erweitert und gefüllt. Das auf der gesunden Seite unter der Haut reichlich liegende Fett war hier vollkommen verschwunden. Die oberflächlichen Muskeln waren bedeutend hyperämisch, häufig mit Extravasaten durchsetzt. Die darunter liegenden Muskeln waren dagegen äusserst blass, mit denen der gesunden Seite verglichen; der Blutreichthum war bis zur Schenkelmusculatur auffallend vermindert, sogar die Lunge der betreffenden Seite stark anämisch. Bei einem jungen Kaninchen, dem ein Haarseil durch die Hautdecke der vorderen Seite des Knies gezogen war, bildete sich reichliche Eiterung aus und nach 4 Wochen ergab die Section eine starke Durchsetzung des Stichcanals mit Eiter. Die Muskeln in der Nähe des Gelenks waren vollkommen anämisch, ebenso der Gelenkknorpel, die Kapsel etc.

Der Arm eines jungen Mannes, dem Zülzer 8 Cantharidenpflaster von je 1 Quadratzoll aufgelegt hatte, schwoll an, die Temperatur stieg und eine leichte Lymphangitis trat ein.

Diese Versuche Zülzer's, die sich eigentlich mit der Wirkung länger dauernder Reize beschäftigen, zeitigten also das Resultat einer Tiefenwirkung der Derivantien oder auch der oberflächlichen Entzündung: „Die Muskeln waren anämisch, ebenso die Lunge der betreffenden Seite etc."

1) Zülzer, Deutsche Klinik. Bd. 17. S. 127.



Die feineren Vorgänge nach der Anwendung starker Hautreize studirte Schede[1]). An der Kaninchenhaut erregten Pinselungen mit starker Jodtinctur Entzündungen mit allen charakteristischen Erscheinungen, sogar Gangrän trat auf. Uns interessirt nur, dass Schede im Periost Wanderzellen und im Femur und Mark Reizungen und Proliferationsvorgänge an den Zellen der Epiphysenknorpel bis zur Lösung der Nahtknorpel feststellen konnte.

Einen Zusammenhang zwischen einer Entzündung in der Tiefe und einem oberflächlich angebrachten Hautreiz suchte Wechsberg[2]) aufzufinden. Er bestrich zunächst die Haut über dem Oberschenkel eines Hundes in der Ausdehnung von 6 qcm 6 Tage lang 2 mal täglich mit Jodtinctur. Die Haut verdickte sich auf's Dreifache. Am dritten Tage ist die Haut in einen harten, braun gefärbten Schorf verwandelt, mit wenig blutenden Rhagaden. Am sechsten Tage wurde die Haut mit der Musculatur ausgeschnitten (Müller-Formol, Celloidin, Hämalaun-Eosin). Mässig starkes Oedem der Haut, der Subcutis, vielleicht auch der tiefer liegenden Muskeln. Eine Anämie der tieferen Theile konnte er im Gegensatz zu Zülzer nicht constatiren.

Ein zweiter Versuch ergab ein ähnliches Resultat.

Bei einem dritten Versuch, wo das Thier nach 24 Stunden schon getödtet wurde, war Oedemflüssigkeit entlang den Fascien der Muskeln gelaufen, die Hautgefässe waren stark gefüllt, auch hier keine Anämie der tieferen Theile.

Die nächsten Versuche machte Wechsberg an Kaninchen. Er brachte Oleum Crotonis auf die rasirte Haut des Oberschenkels. Die Haut verdickte sich auf's Dreifache, das Oedem der Subcutis und der oberflächlichen Musculatur war mässig stark. Längs der Muskeloberfläche dichte Infiltration. Die Faserbündel der Muskeln waren verbreitert. Die Structur der Muskeln war verwischt.

Eine Bepinselung des Oberschenkels mit Oleum Sinapis ergab nach 6 Stunden Folgendes: Sechsfache Verdickung der Haut. Reichlicher Oedemabfluss aus der Subcutis. Längs der Fascienblätter Oedem. Tiefe Muskelschichten anämisch, in Cutis nur Hyperämie. Das Bindegewebe im Muskel verbreitert. Hämorrhagien im Bindegewebe. Muskeln im obersten Abschnitt hyalin degenerirt und geschwollen. Die Querstreifung der Muskeln scheint verschwunden. Die vorhandene Anämie der tiefen Musculatur erklärt der Autor mit der im Beginn stärkeren Hyperämie, die im Verein mit dem starken Oedem die Blutgefässe comprimire und so das Blut aus der tiefen Muskelschicht fortdrücke.

Nach Erledigung dieser Versuche legte sich Wechsberg die weitere Frage vor, wie Gegenreize in der Nähe etablirte Entzündungen beeinflussen können. Zu diesem Zwecke injicirte er in beide Oberschenkel eines Kaninchens zuerst subcutan je 0,5 ccm Oleum Terebinthinae, von

1) Schede, Ueber die feineren Vorgänge nach der Anwendung starker Hautreize. Archiv f. klin. Chir. Bd. 15. S. 14.

2) Wechsberg, Ueber den Einfluss chemischer Gegenreize auf die Entzündung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 37. S. 360.

dem bekannt ist, dass es eine aseptische Eiterung hervorruft. Ueber dem einen Injectionsort nahm er eine fünfmalige Einpinselung 5 Tage hintereinander mit Tinctura Jodi vor. Da ergab sich nun zwischen dem achten bis zwölften Tag, dass die entstandenen Abscesse unterhalb der gepinselten Stelle nicht perforirt waren und auch in geringeren Grenzen sich hielten, während auf der nicht gepinselten Seite die Abscesse perforirt waren und die Muskeln angefressen hatten. Bei intramusculärer Injection der gleichen Menge Oleum Terebinthinae wurde 5 Tage lang mit Tinctura Jodi gepinselt. Es fand sich unterhalb der gepinselten Stelle eine mässig reichliche Menge weissen, dickflüssigen Eiters im subcutanen Gewebe, nicht in die Tiefe gehend; die Musculatur war nur vom Ende des Stichcanals gegen die Haut zu zerstört. Auf der nicht gepinselten Seite dehnte sich reichlicher Eiter über die ganze Aussenfläche des Schenkels zwischen Haut und Musculatur aus. Die Muskeln waren vollkommen zerstört. Der Eiter ging entlang den Fascien in die Tiefe. Die Nerven waren in Exsudat eingebettet. Auch bei 3 Fällen, die intra vitam beobachtet werden konnten, war die Zerstörung und eitrige Einschmelzung auf der eingepinselten Seite weniger ausgebreitet.

Bei einer letzten Versuchsreihe spritzte Wechsberg subcutan eine 24 Stunden alte Bouilloncultur von Staphylococcus pyogenes aureus ein. Drei Tage lang dreimal täglich Pinselung. Wo gepinselt worden war, kein Abscess; wo nicht gepinselt war, kleine Abscesse zwischen Fascie und Musculatur.

Eine gute Erklärung für die Wirkung der Gegenreize giebt Wechsberg, indem er annimmt, dass durch das Oedem die Schädlichkeit der Gifte (chemische) verdünnt werde und durch die Vermehrung der Lymphe eine Beschleunigung des Lymphstroms und damit eine Fortschaffung der Schädlichkeit eintrete.

Wolkenstein[1]) verwandte als Reizmittel Tinctura Jodi, Hydrargyrum cinereum, Oleum Crotonis, Oleum Sinapis und trug diese auf eine 25 qcm grosse Hautstelle bei Kaninchen in der Nierengegend auf. Abgesehen von leichter Albuminurie bei leichten Reizen und parenchymatöser Nephritis bei schwereren Reizen, constatirte er bei starker Reizung eine Hyperämie aller inneren Organe. Auch Reizung mit dem faradischen Pinsel ergab bei länger dauernder Anwendung Hyperämie der Niere.

Haffter[2]) konnte nach Sinapismen in der Lendengegend im Urin rothe Blutkörperchen nachweisen.

Heinz[3]) benutzte die Thermometrie, um die Gefässfüllung in der Tiefe zu beurtheilen. Es gelang ihm mittels dieser Methode der Nachweis einer Hyperämie der Brustorgane, wenn er auf die geschorene

---

1) Wolkenstein, Ueber die Wirkung der Hautreize auf die Nierenabsonderung. Virchow's Arch. Bd. 67. S. 419.

2) Haffter, Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1903. No. 14. S. 489.

3) Heinz, Ueber die Wirkung äusserer (thermischer und chemischer) Reize auf die Blutvertheilung in der Tiefe. Verhandlungen d. 19. Congresses f. innere Med. 1901. S. 252.



Thoraxhaut einen Alkoholverband legte oder die Haut mit Jodtinctur bestrich. Chloroform und Senfspiritus hatten noch stärkere Wirkung zur Folge.

Baginsky[1]) bepinselte die Haut von Kaninchen mit Crotonöl und Terpentinöl. Seine Thiere starben in den ersten 24 Stunden. Der Sectionsbefund lautet: „Die Haut zeigte an der Innenfläche derjenigen Stellen, welche bestrichen worden waren, ausserordentlich weite, stark injicirte Gefässe, kleinere und grössere Petechien, das subcutane Zellengewebe sehr feucht, die Innenorgane sämmtlich ausserordentlich blutreich, das rechte Herz stark mit dunklem, schlecht geronnenem Blut erfüllt.“

Zwei Arbeiten befassen sich mit der Wirkung des Ferrum candens. Wolter[2]) führt einen Fall an, wo er bei der Section die Wirkungen des Ferrum candens beobachten konnte. Wegen Tetanus waren zu beiden Seiten der Wirbelsäule zwei Tage vor dem Tode bei einem Menschen zwei Brandstreifen angebracht worden. „Die Rückenmusculatur zeigte sich im Allgemeinen von einer eigenthümlichen dunklen bis bräunlichen Färbung, dabei weich und schlaff, die Venen in der Nähe des Rückgrats stark hyperämisch. Der Raum des Rückenmarkcanals ausserhalb der Dura mater war gefüllt mit einem sehr losen Blutgerinnsel. Es machte den Eindruck, als ob ein zartes Bindegewebsstratum mit einem dünnen, mit Serum reichlich gemischten Blute stark infiltrirt war. Die Dura mater war sehr stark imbibirt, die Pia mater entschieden hyperämisch und leicht ödematös infiltrirt. Die Venen an der Oberfläche stark geschlängelt.“

Wolter führt dann verschiedene Heilungen von Nervenleiden unter der Wirkung des Ferrum candens an, auch eine acute Myelitis sei geheilt worden. Versuche, die er an Kaninchen in der Weise anstellte, dass er zu beiden Seiten der Wirbelsäule zwei etwa 15 cm lange Brandstreifen zog, ergaben jedesmal Hyperämie des Wirbelcanals in seiner ganzen Länge.

Noch schönere Resultate erzielte Schwering[3]). Ein Kaninchen brannte er ungefähr 3 cm von der Wirbelsäule entfernt im rechten Intercostalraum. „Bei der Präparation erschienen die Blutgefässe an und in der Nähe der gebrannten Haut stark erweitert und straff gefüllt. In den oberflächlichen Muskelpartien fanden sich zahlreiche, zerstreute, kleine Blutextravasate, das ganze Muskelfleisch hatte deutlich in grosser Tiefenausdehnung eine rothe Färbung, mit der das an der linken, symmetrisch gelegenen Stelle befindliche Muskelfleisch ziemlich lebhaft contrastirte. Diese Röthung durchzog immer mehr verblassend das Muskelfleisch unterhalb der Brandstelle.

Ein zweites Kaninchen brannte er in der Magengegend. Section:

1) Baginsky, Experimentelle Studien über die Nierenerkrankungen im Scharlach. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1870. S. 497.

2) Wolter, Ueber das Ferrum candens als sog. Derivans. Inaug.-Diss. Bonn 1873.

3) Schwering, Ueber das Ferrum candens. Inaug.-Diss. Berlin 1875.



Hyperämie (unter der fast völlig versentgen Cutis) der Muskelschicht, der Magen war gleichfalls an der unter der Brandstelle gelegenen Seite in einer dem Umfang der äusseren Brandstelle fast gleichkommenden Ausdehnung gerötet und von zahlreichen geschlängelt verlaufenden, hyperämischen Blutgefässen durchzogen. Deutliche Anämie in einiger Entfernung von der Brandstelle.

Bei einem dritten Thier wurde mit dem Glüheisen an der rechten Rückenfläche ein etwa 4 cm langer Streifen gezogen. Tödtung sofort danach. Section zwei Stunden später. Die Rückenmusculatur war stark hyperämisch, die Venen waren lebhaft injicirt. Ausserhalb der Dura mater fand sich Blut. Die Dura mater und die Pia mater waren ebenfalls stark hyperämisch.

Trotz dieser so schönen Versuche weiss Schwering aber für die Wirkungsweise des Ferrum candens keine triftige Erklärung zu geben.

Eine zusammenstellende Arbeit ist die von Plaskuda[1]), der zunächst eine historische Würdigung der Derivantia und Revulsiva bringt, um dann auf die Wirkung dieser Mittel überzugehen, vom modernen Standpunkt gesehen. Er will vor allem feststellen, in wieweit und ob überhaupt eine Hyperämie bei der Anwendung dieser Mittel zu Stande kommt. An der Hand der auch von uns citirten Arbeiten von Schede, Zülzer usw. gelingt ihm dies auch zum Theil.

Gleichfalls mit dem Studium der Tiefenwirkungen entzündungserregender Mittel befasste sich Goebel[2]). Er suchte aber hauptsächlich zu erforschen, ob bei der Entzündung eine Hyperleukocytose zu Stande komme. Er bestrich bei Kaninchen die Bauchhaut in Handtellergrösse mit Jodtinctur, Crotonöl und Senföl; auch den Paquelin brachte er in Anwendung. Die stärksten Reizerscheinungen brachte das Senföl hervor. Jedesmal entstand bei jedem der Mittel eine Hyperämie mit Oedem. Die Leukocytenzählung ergab maximale Werthe, beim Senföl eine Vermehrung der Leukocyten um 468 pCt. Bei einem Tier, das unter der Wirkung des Senföls zu Grunde ging, war die ganze Bauchhaut bis aufs Peritoneum hyperämisch.

Goebel sieht nun aber nicht in der Vermehrung der Leukocyten das allein wirksame Moment für die Fernwirkung der hautreizenden Mittel, sondern glaubt an complicirtere Vorgänge, von denen die Hyperleukocytose nur eine Theilerscheinung sei.

Ausser diesen experimentellen Studien existiren noch eine Unmasse von Zeugnissen hervorragender Kliniker und praktischer Aerzte, die bei Anwendung von äusseren Entzündungsreizen eine Wirkung auf erkrankte Organe gesehen haben und diesen Autoren kann man nicht ohne Weiteres die Glaubwürdigkeit absprechen.

Wir citiren hier Mosler[3]), der bei einem Manne mit constanten

1) Plaskuda, Einige alte Behandlungsmethoden in moderner Beleuchtung. Inaug.-Dissert. Greifswald 1903.

2) Goebel, Ueber die Hyperleukocytose erregende Wirkung hautreizender Mittel. Med. Klinik. 1906. No. 1.

3) Mosler, Zur localen Behandlung der Hirnhautaffectionen. Deutsche med. Wochenschr. 1878. No. 23/24. — Arch. f. klin. Med. 1879. S. 246.



Stirnschmerzen und Schwindelanfällen nach achttägiger Einreibung des rasirten Scheitelbeins mit Unguentum Tartari stibiati auffallende Besserung gesehen haben will. Bei einem Studenten, der an Gelenkrheumatismus und Meningitis litt, legte Mosler auf den geschorenen Scheitel ein Vesicatorium, ebenfalls hinter jedes Ohr eines von Thalergrösse; es bildeten sich grosse Blasen. Bald darauf Heilung.

Ueber ähnliche Heilungsvorgänge berichtet Ellinger[1]), die zwar nicht so überzeugend klingen wie z. B. die Lobpreisung, die Heubner dem Senfmehlumschlag bei Bronchiolitis zu Theil werden lässt. Bei Heubner[2]) lesen wir: „In der Behandlung der an acuter Capillärbronchitis Erkrankten hat sich mir im Laufe der Jahre ein Verfahren als besonders nützlich erwiesen, das zunächst auf empirischem Wege gewonnen wurde, das sich aber vielleicht auch theoretisch rechtfertigen lässt und das ich allen sonstigen Maassregeln voranstellen möchte: Das ist die Senfwassereinwickelung. Der Zweck des Verfahrens ist, eine stundenlang anhaltende, allgemeine Hauthyperämie hervorzurufen, womit eine Entlastung des Lungenkreislaufs hervorgerufen werden soll. — Ein solcher Aderlass in die Haut, der auch beim jüngsten Säugling ohne Gefahr ausgeführt werden kann, entlastet nun durch die Eröffnung einer grossen Gefässprovinz die Lungen. Es fliesst weniger Blut aus den Körpervenen zu und inzwischen gewinnt das rechte Herz Zeit, das stagnierende Blut durch die Lungen zu treiben; die Stauung in den Lungen wie auch in den inneren Organen gleicht sich aus, während die Stauung in den Hautcapillaren unterhalten wird. Mag diese Erklärung dem Sachverhalt völlig entsprechen oder nicht, jedenfalls sieht man dem Eingriff gar nicht selten eine Wendung der ganzen kritischen Lage auf dem Fusse folgen oder nach 12 bis 24 Stunden sich einstellen. Die Dyspnoe lässt nach, das Athmen wird freier, der Husten ergiebiger, auch etwa vorhandenes Rasseln schwindet und macht trockenen, bronchitischen Geräuschen Platz."

Ebenfalls zu den Derivantien und Revulsiva gehört der absolute und verdünnte Alkohol. Er erzeugt zwar keine Entzündung wie diese, sondern nur Röthung, also ein Anfangsstadium der Entzündung, aber über günstige Wirkungen in die Tiefe wird allenthalben bei den verschiedensten Anwendungen, so gegen Processe in der Brust- und Bauchhöhle, berichtet. Wir erwähnen nur den Salzwedelschen Umschlag.

Buchner[3]), Schrwald[4]), Raphael[5]), der eine Zusammenstellung über die Literatur der Alkoholanwendung giebt, ebenso Ssaweljew[6]) seien mit Namen genannt.

Aus den Ergebnissen aller dieser Untersuchungen und practischen Thatsachen dürfte zur Genüge hervorgehen, dass irgendwelche Wirkungen von hautreizenden Mitteln, von Mitteln, die mehr oder weniger eine Ent-

1) Ellinger, Ueber Fontanelle und Haarseil. Virchow's Archiv. Bd. 89. S. 9.
2) Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1906. Bd. 2. S. 252.
3) Buchner, Münch. med. Wochenschr. 1899. No. 39/40.
4) Schrwald, Ther. Monatshefte. 1900. S. 243.
5) Raphael, Ther. Monatshefte. 1906. S. 436.
6) Ssaweljew, Allgem. med. Centralzeitung. 1903. No. 12/13.



zündung hervorrufen, in Wirklichkeit existiren. Nur welcher Art diese Wirkung sei, ist nicht festgestellt worden. Wir haben es versucht, durch eine Reihe von Experimenten weitere Aufschlüsse über dieses hochbedeutsame Factum zu geben.

Um die Einwirkung von äusserlich angewandten Entzündungsmitteln auf die Tiefe der Gewebe festzustellen, bedienten wir uns desselben Stoffes, welchen Joseph und Schliep[1]) benutzten, um den Lymphstrom experimentell zu studiren, des Congofarbstoffs. Wie von den Autoren betont wird, hat dieser Stoff die Eigenschaft, sich, wenn er subcutan injicirt wird, in den Lymphstrassen zu verbreiten, und ferner den Vorzug, sich bei Benetzen mit verdünnter Salzsäure blau zu färben, eine Thatsache, die es ermöglicht, den Farbstoff schon bei Besichtigung mit blossem Auge auf seiner Wanderung in den Geweben zu verfolgen. Diesen Stoff injicirten wir nun in einer Aufschwemmung von 0,25 : 50,0 und 0,5 : 50,0 physiologischer Kochsalzlösung in die Tiefe der Gewebe, in die Brusthöhle, die Bauchhöhle und in die tiefe Musculatur. Die Haut über der Injectionstelle suchten wir in lebhafte Entzündung zu versetzen.

Unsere Hauptversuchsreihe beschäftigt sich mit der Wirkung der Entzündung auf die Organe der Brusthöhle. Wir lassen unsere Versuche in extenso folgen.

1. Versuchsthier.

26. 5. 09. Gelbes, mittelstarkes Kaninchen. Zwischen Scapula und Oberarmknochen werden beiderseits auf dem Rücken die Haare entfernt und nach Desinfection der Haut auf beiden Seiten je 2 ccm einer $^1/_2$ proc. Congolösung nach der Pleurahöhle hin injicirt (um 12 Uhr 20 Min.).

Links wird die Hautfläche des Rückens mit Senföl bestrichen.

2. Versuchsthier.

26. 5. 09. Schwarzes, mittelstarkes Kaninchen. Unterhalb der Scapula werden auf dem Rücken zwei Hautpartien geschoren und desinficirt. Durch die desinficirte Stelle wird beiderseits die Nadel nach der Pleurahöhle zu eingestochen. Injection von je 2 ccm einer $^1/_2$ proc. Congolösung (um 12 Uhr 43 Min.).

Die rechte Hautpartie wird in ihrer ganzen Ausdehnung mit Senföl bestrichen.

27. 5. 09. Nach 24 Stunden findet sich äusserlich als Reaction auf die Senfölbestreichung eine starke Verdickung der Haut.

Die Section ergiebt, dass die Wirkung des Senföls sich auf beide Brusthälften und noch in's Bereich des Abdomens erstreckt hat. Man findet dort überall starkes, sulziges Oedem, in dem aber kein Congo nachzuweisen ist. Auch nach Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle werden Spuren des Farbstoffes nur bei dem gelben Kaninchen im Lungenhilus und im Verlauf der Intercostalarterien gefunden. Eine deutliche Differenz zwischen der rechten und linken Brusthälfte ist nicht vorhanden.

3. Versuchsthier.

28. 5. 09. Graubraunes, mittleres Kaninchen. Links wird zwischen Scapula und Humerus nach Desinfection der geschorenen Haut die Nadel vom Dorsum aus mit 2 ccm einer 1 proc. Congolösung nach der Pleurahöhle zu eingestochen. Injection um 12 Uhr 30 Minuten.

---

1) Joseph und Schliep: Der Gewebsstrom unter der Stauungshyperämie. Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 16/17.



29. 5. 09. Tödtung des Thieres nach 24 Stunden. — Bei der Section zeigt sich, dass die Weichtheilbedeckungen der rechten Thoraxhälfte, Musculatur und Fascie sehr viel Farbstoff enthalten. Ein grosses Farbstoffdepot findet sich an der vorderen Fläche des Thorax zwischen Intercostal- und eigentlicher Brustmusculatur. Von dort ist der Farbstoff nach auf- und abwärts gestiegen. Er hat die Mohrenheimsche Grube erreicht und ist von da retrograd in den Lymphscheiden der Arteria subclavia in den Thorax hinabgelangt und hat den Anfangstheil der Aorta gefärbt, was sich durch die Salzsäurereaction nachweisen lässt.

In die Pleurahöhle selbst ist sonst kein Farbstoff gekommen, der offenbar in der Hauptsache parathorakal injicirt wurde. Auch schimmern längs der rechten Intercostalgefässe die Lymphstränge bläulich durch. Links ist gar kein Farbstoff nachzuweisen.

4. Versuchsthier.

1. 6. 09. Graues, starkes Kaninchen. Auf der rechten Brustseite werden ungefähr 3 Finger unterhalb der Clavicula 2 ccm einer 1 proc. Congolösung nach der Pleurahöhle hin injicirt (um 12 Uhr).

2. 6. 09. Früh um 8 Uhr stirbt das Thier unter Krämpfen. Section erst um 12 Uhr 30 Min. Die Haut und die Subcutis sind frei von Farbstoff. Die rechtsseitigen Intercostalräume enthalten längs der Gefäss- und Nervenstränge Congo. Auf dem ganzen Zwerchfell, ferner an der Basis des rechten unteren Lungenlappens, auf der rechten Pleura, auf dem Pericard und im Pericard finden sich reichliche Mengen von Farbstoff. Längs der grossen Thorakalgefässe stellt sich auch die Blaufärbung mit Salzsäure ein. Die linke Pleurahöhle zeigt keinerlei Veränderung bei Behandlung mit Salzsäure. Das Abdomen ist frei von Farbstoff.

5. Versuchsthier.

7. 6. 09. Braunes, mittleres Kaninchen. Auf der rechten Brustseite wird von der Clavicula an bis zur unteren Thoraxapertur ein etwa 36 qcm grosses Stück Haut geschoren. In der Mitte des Feldes ungefähr werden nach der Pleurahöhle zu 2 ccm einer 1 proc. Congolösung injicirt. (12 Uhr 40 Min.)

Das ganze Feld wird dünn mit Senföl bestrichen, nachdem zuvor die Injectionsöffnung mit Collodium gedichtet worden ist.

8. 6. 09. Section des Thieres um 5 Uhr 10 Min. (Nach $28^1/_2$ Stunden). Die Haut ist verdickt. Keine Röthung der Haut. Fluctuation ist nachzuweisen. Die Subcutis ist in der Dicke von $1^1/_2$ cm in eine sulzige, teigige Masse verwandelt. Diese ödematöse Durchtränkung erstreckt sich auf die mit Senföl bestrichene Fläche und ausserdem etwas auf das Abdomen. Die unterhalb der Subcutis liegende Musculatur weist keine makroskopischen Veränderungen auf.

In der Pleurahöhle ist rechts viel Congo vorhanden. Sowohl die Rippeninterstitien und auch die Zwerchfellkuppe, die rechte Pleura visceralis zum grössten Theil und der ganze Herzbeutel färben sich blau. Längs der grossen Brustgefässe und des Oesophagus haben wir den Congonachweis positiv. Die linke Pleura parietalis hat Congo aufgenommen, nicht dagegen die Pleura visceralis.

Die Bauchhöhle mit sämmtlichen Organen enthält kein Congo. Eine Rippe, die quer und längs durchschnitten wurde, gab auch keine Blaufärbung. Im Ganzen ist in beiden Pleurahöhlen mehr Congo zurückgehalten worden, als es im 4. Versuch der Fall war.

6. Versuchsthier.

10. 6. 09. Mittleres, grauweisses Kaninchen. Controlthier. Auf der rechten Brustseite wird eine etwa 40 qcm grosse Hautpartie geschoren. Nach der Pleurahöhle hin wird diesmal 1 ccm einer 1 proc. Congolösung injicirt (um 12 Uhr 30 Min.).



7. Versuchsthier.

10. 6. 09. Mittleres, graues Kaninchen. Die rechte Brustseite und ein kleines Stück der linken werden geschoren. Nach der Injection von 1 ccm einer 1 proc. Congolösung in die Brusthöhle wird die etwa 45 qcm grosse Fläche dünn mit Senföl bepinselt.

12. 6. 09. Tödtung der beiden Thiere nach 48 Stunden. Die Section des 6. Versuchsthieres ergiebt: Die Pleura parietalis dextra, die Zwerchfellkuppe und die rechte Seite des Herzbeutels sind deutlich mit Congo infiltrirt. Die rechte Pleura visceralis ist nicht tingirt. Linkerseits reagirt die Pleura parietatis schwach, die Pleura visceralis gar nicht. Längs der grossen Gefässe ist ausgesprochene, blaue Färbung.

Die Section des 7. Versuchsthieres ergiebt: Die Haut ist in der ganzen Ausdehnung der Bepinselung verdickt. Das subcutane Gewebe weist kein Oedem auf, ist aber im Vergleich mit dem der nicht bestrichenen Seite und mit der Subcutis des Controlthieres verändert, indem die Räume des Bindegewebes weit, zerrissen, quasi in Unordnung sind. Die Musculatur zeigt gegen die des Controlthieres keine Veränderung.

In der Pleurahöhle ist keine Flüssigkeit. Auch finden wir nirgends Hyperämie. Die Prüfung auf Congo ergiebt ein vollständig negatives Resultat. Weder Pleuren noch Perikard oder auch Zwerchfellkuppe und Gefässscheiden färben sich mit Salzsäure. Das Peritoneum, die Leber, die Därme, die Nieren und die Blase enthalten kein Congo.

8. Versuchsthier.

19. 6. 09. Kleines, graues Kaninchen. Die ganze rechte Brustseite, etwas auf das Abdomen übergehend wird geschoren und desinficirt. Ein Cubikcentimeter einer 1 proc. Congolösung wird nach der Pleurahöhle hin injicirt und danach wird die ganze rechte Brustseite mit Senföl bestrichen. Injection um 1 Uhr 15 Min.

21. 6. 09. Tödtung des Kaninchens um 12 Uhr 15 Min. (Nach 47 Stunden.) Sectionsergebniss: Die Haut ist im Bereich der Bepinselung verdickt und mit der Unterlage verwachsen. Unterhalb des rechten Rippenbogens ist eine fluctuirende Geschwulst fühlbar. Die Subcutis weist in der Ausdehnung der geschorenen Partie nur geringes Oedem auf, dagegen ist das Oedem mächtig unterhalb des Rippenbogens und greift auf das Abdomen bis zur Nabelhöhe über; auch nach links erstreckt es sich um einige Finger breit. Die Subcutis hat ähnliche Veränderungen erlitten wie die des 7. Versuchsthieres. Congo findet sich in der Haut und der Subcutis nicht.

Die Brustmusculatur und die Rippen sammt Periost sind unverändert, geben auch keine Reaction auf Salzsäure. In der Brusthöhle ist kein Oedem. Hyperämie ist an den Pleuren nicht zu bemerken. Sämmtliche Brusteingeweide sind frei von Farbstoff.

Die Baucheingeweide verhalten sich der Congoreaction gegenüber ebenfalls vollkommen negativ. Schnitte durch die Leber, Niere, Milz und die einzelnen Därme färben sich bei Betupfung mit Salzsäure nicht blau.

9. Versuchsthier.

23. 6. 09. Graubraunes, mittleres Kaninchen. Injection von 1 ccm 1 proc. Congolösung nach der Pleurahöhle zu. Die geschorene Haut der rechten Brustseite wird mit Senföl bepinselt. Injection um 12 Uhr 40 Min.

24. 6. 09. Section des Thieres um 12 Uhr 20 (nach $23^1/_2$ Stunden). Von aussen fühlt sich die Haut verdickt an. Sie ist stark geröthet und an die Unterlage angelöthet, allerdings nur im Bereich der Senfölwirkung. Die Subcutis ist geschwollen; starkes Oedem erstreckt sich sowohl auf die rechte und linke Brustseite als auch weit hinab über das Abdomen. Die oberflächlichen Brustmuskeln rechts sind etwa in der Grösse eines Dreimarkstückes stark hyperämisch, auch etwas ödematös und stechen



gegen die linksseitige Brustmusculatur in der Färbung ab. Congo ist hier nirgends vorhanden.

In der Brusthöhle liegen Gerinnsel von Blut, es ist auch flüssiges Blut da. Das Thier ist durch einen Schlag ins Genick und auf den Brusttheil des Rückgrates getödtet worden, dabei ist eine Rückgratsfractur entstanden. Die Pleura parietalis und visceralis dextra, ebenso der Herzbeutel und die Pleura parietalis sinistra färben sich mit Salzsäure blau. Die Lymphgefässe, die die grossen Gefässe begleiten, und die Zwerchfellkuppe geben auch die Salzsäurereaction. Sonst ist nirgends im Körper eine Spur von Congo vorhanden.

10. Versuchsthier.

25. 6. 09. Graues, mittleres Kaninchen. Die rechte Brustseite und die halbe linke Brustseite, ebenso das obere rechte Abdomen werden geschoren und desinficirt. Nach der Injection von 1 ccm 1 proc. Congolösung nach der Pleurahöhle hin wird die geschorene Hautpartie mit Jodtinctur dünn bestrichen. Injection um 12 Uhr 30 Min.

26. 6. 09. Section um 11 Uhr 30 Min. (Nach 23 Stunden). Die Haut ist nicht besonders verdickt, dagegen geröthet. Am Applicationsort der Jodtinctur zeigt die Subcutis kein Oedem, sie sieht aber emphysematös aus. Reichliches Oedem findet sich dagegen in der Subcutis des Abdomens. Die Brustmusculatur ist von Blutungen durchsetzt. Nirgends Congo.

Die Pleuren sind wenig mit Farbstoff bedeckt; auch die Zwerchfellkuppe nicht sehr stark; das Perikard färbt sich intensiv blau. Die rechte Lunge erscheint mehr hyperämisch als die linke. Längs der grossen Gefässe bis zur Mündung der Vena renalis in die Vena cava inferior ist Congo. Congo ist nicht in den Eingeweiden.

11. Versuchsthier.

30. 6. 09. Mittleres, braunes Kaninchen. Injectionsmethode ebenso wie bei 10. Die rechte Brustseite wird stark mit Jodtinctur bepinselt.

1. 7. 09. Tödtung des Thieres nach 48 Stunden. Die Haut ist nicht verdickt. Die Subcutis weist nirgends Oedem auf, sondern sieht geschrumpft aus. In der Thoraxmusculatur befinden sich einige kleine Blutungen. In der Pleurahöhle ist der Congofarbstoff überall nachzuweisen.

12. Versuchsthier.

8. 7. 09. Kleines, graues Kaninchen. Injection wie bei der 10. Bepinselung der rechten Brustseite über der Injectionsstelle mit Jodtinctur.

8. 7. 09. Am Abend vorher (7. 7.) ist das Thier nach Aussage des Dieners sehr schwach und hinfällig gewesen. Das Thier ist dann in der Nacht gestorben.

Sectionsbefund: Aus dem Munde tropft sehr viel Blut, so dass man annehmen muss, dass bei der Injection ein grosses Lungengefäss angestochen worden ist, was eine Hämoptoe zur Folge hatte. Bei der Section der Brusthöhle findet sich sehr viel Congo im Pleuraraum, sowohl haftend an der Pleura parietalis als auch an der Pleura visceralis, auch auf dem Herzbeutel ist reichlich Congo.

13. Versuchsthier.

10. 7. 09. Graues, kleines Kaninchen. Injection von 1 ccm 1 proc. Congolösung in die rechte Pleurahöhle. Darauf starke Bepinselung über der Injectionsstelle mit Jodtinctur.

11. 7. 09. Nach 24 Stunden fühlt sich die Haut nicht verdickt oder ödematös an. Daher nochmalige starke Bepinselung mit Jodtinctur.

12. 7. 09. Nach 48 Stunden Tödtung des Thieres. Die Haut zeigt keine nennenswerthen Veränderungen. In der Subcutis ist nirgends Oedem und Congo. Die ober-



flächlichen Venen sind beiderseits erweitert. Die Musculatur weist keine Blutungen auf. In der Pleurahöhle färben sich bei Betupfen mit Salzsäure folgende Organe blau: Pleura parietalis und visceralis dextra, ebenso die Zwerchfellkuppe stark; Pleura parietalis sinistra, das Perikard und die Herzbeutelhöhle stark; gar nicht färbt sich die Pleura visceralis sinistra.

14. Versuchsthier.

12. 7. 09. Injection wie bei 13. Darauf wird mittels eines in Alkohobl getauchten Tupfers in ca. 20 qcm Ausdehnung über der Injectionsstelle die Haut versengt.

15. 7. 09. Tödtung des Thieres nach 72 Stunden. Nirgends findet sich Oedem. Die Haut ist nicht verändert, Subcutis und Musculatur desgleichen. Congo findet sich reichlich auf der rechten Pleura visceralis und parietalis, auf dem Perikard; etwas weniger im Perikard und auf der Zwerchfellkuppe. Sehr wenig färbt sich die linke Pleura parietalis; gar nicht die linke Pleura visceralis. Die linke Lunge erscheint im Gegensatz zur rechten heller. Im Verlauf der grossen Brustgefässe zeigt sich Congo.

15. Versuchsthier.

15. 4. 10. Injection wie bei 13. Starke Bepinselung der rechten Brustseite mit Senföl.

17. 4. 10. Tödtung des Thieres. Starkes Oedem bis in die Bauchdecken herabreichend. Congo findet sich reichlich auf dem Herzbeutel und längs der grossen Gefässe. Congo ist schwach auf der Pleura parietalis und auf dem Zwerchfell, negativ auf beiden Pleurae viscerales.

16. Versuchsthier.

15. 4. 10. Versuchsanordnung genau wie bei 15. Die Section nach 48 Stunden ergiebt ungefähr dieselben Verhältnisse wie bei 15, nur ist auch hier die rechte Pleura visceralis schwach tingirt.

17. Versuchsthier.

30. 4. 10. Injection eines $^1/_2$ ccm 1 proc. Congolösung in die rechte Pleurahöhle. Erregung einer Entzündung mit Senföl über der rechten Brustseite.

Tödtung nach 48 Stunden: Mächtiges Oedem. Die Reaction auf Congo ist in der Brusthöhle schwach. Sie findet sich nur auf der rechten und linken Thoraxinnenfläche, an einigen Stellen des Zwerchfells und an der rechten Lungenpleura.

18. Versuchsthier.

30. 4. 10. Injection wie bei 17. Section nach 48 Stunden: Congo findet sich überall in der Brusthöhle. Sehr deutliche Reaction.

19. und 20. Versuchsthier.

19. 5. 10. Injection von je $^1/_2$ ccm 1 proc. Congolösung in die rechte Pleurahöhle. Bestreichung mit Senföl bei beiden Kaninchen auf der rechten Brustseite.

Nach 48 Stunden fand sich bei dem ersten Kaninchen Congo nur an einer Stelle des Lungenhilus in der Grösse eines Zweipfennigstückes, beim andern Kaninchen nur an der Pleura pulmonalis sinistra.

Der Ausführung unserer Versuche liegt folgende Ueberlegung zu Grunde: Wenn überhaupt ein Zusammenhang zwischen Vorgängen an der Oberfläche des Körpers und solchen in der Tiefe, also den Körperhöhlen resp. auch im tiefen Muskelgewebe vorhanden ist, dann muss sich dieser Zusammenhang in einer Veränderung der Resorption in der Tiefe erkennen lassen. Zu diesem Zwecke injicirten wir die oben angegebene Congolösung in die Brusthöhle, natürlich nach vorheriger sorgfältiger



Sterilisation der Spritze, des Farbstoffes und der Brustwand. Die durch das Senföl hervorgerufene Entzündung zeigte einen typischen Verlauf, es ist uns in den meisten Fällen gelungen, Hyperämie, ein mächtiges Oedem, das letztere nicht nur an der bestrichenen Stelle, sondern auch in abhängigen Partien, zu erzeugen. Manchmal war auch die Musculatur verändert, da sie im Gegensatz zur Musculatur der nicht bepinselten Seite ein schwammiges Aussehen hatte.

Anfangs wollten wir ein und dasselbe Thier zugleich als Versuchs- und Controlthier verwenden. Die Entzündungserscheinung war aber so ausgebreitet, dass wir zu jedem Versuch zwei Thiere, eins als Versuchsthier, eins als Controlthier, verwenden mussten.

Der injicirte Farbstoff, den wir immer mit Salzsäure nachgewiesen haben, vertheilte sich in einer fast stets wiederkehrenden Art in der Brusthöhle. Die Lymphgefässe, die die Intercostalgefässe und die grossen Gefässe der Brusthöhle umgeben, nahmen den Farbstoff auf, ebenso war immer das Centrum tendineum des Zwerchfells und die rechte Lungenpleura schön blau gefärbt, die linke Pleura pulmonalis war meistens frei von Farbstoff, eine Beobachtung, die auch Afonassiew[1]) machte, der in die Brusthöhle zum Studium der Anfänge der Lymphgefässe Carminlösung injicirt hatte. Die atypische Vertheilung des Farbstoffes kann aus den Protokollen ersehen werden.

Nicht immer gelang es uns, in die Brusthöhle zu injiciren, wie z. B. beim dritten Versuchsthier, wo wir den Farbstoff in den Weichtheilbedeckungen des Thorax wiederfanden. Zwei Thiere, das vierte und zwölfte Versuchsthier, gingen noch vor Beendigung der Beobachtungszeit ein, das eine wahrscheinlich in Folge eines Stiches durch den Herzbeutel, das andere durch Verblutung aus einem angestochenen Lungengefäss.

Gehen wir nun zur Besprechung der Versuchsresultate über: da finden wir im Ganzen nur drei Thiere, bei denen wir nicht eine Spur Farbstoff mehr nachweisen konnten. Siehe Tabelle No. 2, 7 und 8.

Die Entzündungserscheinungen, besonders das Oedem, war bei zweien sehr mächtig, bei einem Thier war das Oedem nicht mehr zu constatiren, dagegen war die Subcutis, wahrscheinlich in Folge der Einwirkung der Entzündung, total verändert, „die Räume des Bindegewebes sind weit, zerrissen, in Unordnung".

Bei vier weiteren Thieren zeigten sich im Gegensatz zu dem Befund bei der Section der Erstgenannten insofern Unterschiede, als nicht der ganze Farbstoff aus der Brusthöhle verschwunden war, sondern nur der grösste Theil. Die Pleurahöhle des zweiten Versuchsthieres enthielt nur am Lungenhilus und längs der grossen Intercostalgefässe Spuren des Farbstoffes und zwar schon nach 24 Stunden. Bei Thier 19 liess sich ebenfalls nur im Hilus eine kleine Stelle, die mit Farbstoff imbibirt war, nachweisen. Das folgende Versuchsthier 20 zeigt nur an der Pleura pulm. sin. schwache Verfärbung. Beim 17. Versuchsthier konnten wir wohl Farbstoff entdecken, aber die Reaction gelang nur schwach und nur an einigen Stellen, sie war nicht zu vergleichen mit der Reaction, die das

1) Afonasiew, Virch. Arch. Bd. 44.



zugehörige Controlthier gab, sowohl was Deutlichkeit als auch Ausdehnung anlangt.

Die Entzündung und die Oedemisirung der oberflächlichen Gewebe war in allen diesen Fällen sehr ausgeprägt.

Schwache undeutliche Reaction constatirten wir auch hei Thier 15 und 16. Wenn wir bei diesen Thieren nicht die gleiche Uebereinstimmung in der Resorption des Farbstoffes feststellen konnten, so lag das vielleicht an der Beschaffenheit des Senföls, das gerade bei diesen Fällen nicht im frischen Zustande verwendet wurde.

Andere Versuche, bei denen wir die Entzündung nur 24 Stunden beobachteten, ergaben, gleich mit oder ohne Entzündung, das deutliche Vorhandensein des Congos in der Brusthöhle. Bei Thieren, bei denen wir keine Entzündung erregt hatten und die wir erst nach 48 Stunden tödteten, fand sich das Congo in der typischen Vertheilung.

Bei einem Thier, No. 14, konnten wir trotz einer oberflächlichen Verbrennung der Brustwand sogar nach 72 Stunden noch das Congo deutlich nachweisen. Versuche, mit Jodtinctur eine Entzündung zu erzeugen, ergaben ein geringes Oedem und wahrscheinlich in Folge der zu kurzen Versuchsdauer keine brauchbaren Resultate.

Ein Vergleich unserer Befunde lehrt uns, dass man von einer Wirkung der Entzündung der Haut in die Tiefe sprechen darf. Wir sehen in den meisten Fällen, wo die Entzündung gut entwickelt war und wo eine Oedemisirung der oberflächlichen Gewebe stattgefunden hatte, weniger Farbstoff oder gar keinen in der Brusthöhle. Ziehen wir zum Vergleich die Sectionsergebnisse heran in den Fällen, wo wir keine oder nur eine schwache Entzündung erregt hatten, so müssen wir feststellen, dass der Farbstoff noch ziemlich unvermindert und mit grosser Deutlichkeit nachzuweisen ist. Die Schlussfolgerung, die sich aus diesen Ergebnissen für uns ergiebt, ist die, dass die Resorption von in der Brusthöhle injicirten Farbstofflösungen unter dem Einfluss einer auf der Haut über der Brusthöhle erzeugten Entzündung in kürzerer Zeit vor sich geht als unter normalen Verhältnissen. Die Beschleunigung der Resorption denken wir uns zustande kommend durch eine Beschleunigung des Lymphstroms. Wir nehmen auch an, dass bei diesem Process die Lymphe in der Tiefe vermehrt ist, dass sie die injicirte Masse verdünnt und dann beladen mit den Farbstoffkörnchen aus dem betreffenden Gebiet austritt.

Wir haben auch Versuche über den Einfluss der Entzündung auf die Bauchhöhle angestellt. Doch sind hier unsere Resultate nicht so eindeutig wie bei den Versuchen in der Brusthöhle. Es war das voraus zu sehen, da hier die Verhältnisse viel verwickelter liegen. Wir hätten auf die Peristaltik der Därme und ihren Füllungszustand wesentlich Rücksicht nehmen müssen.

Versuche, den Einfluss der Entzündung auf die tiefe Musculatur zu studiren, sind uns missglückt. Wir fanden jedesmal trotz grossen Oedems, das aber nur bis auf die Fascie ging, den ganzen Farbstoff wieder vor. Die Oedemisirung der tiefen Gewebe scheint durch die straffe Fascie hindurch mit Hülfe des Senföls nicht stattfinden zu können. Unsere Versuchsdauer betrug in einem Falle bis zu 54 Stunden. Wenn wir hier



Nummer	Injicirte Congo-menge	Injectionsort	Versuchs-dauer Std.	Entzündungs-mittel und -Ort	Entzündungs-erscheinungen	Congobefund
1	2 ccm $^1/_2$ proc. 2 mal	Zwischen Scapula u. Oberarm vom Rücken aus, links und rechts	24	Senföl. Linke Rückenseite	Oedem in der Ausdehnung d. beiden Brusthälften und aufs Abdomen übergehend	Wenig im Lungenhilus und längs den Intercostalgefässen
2	je 2 ccm $^1/_2$ proc.	Unterhalb d. Scapula beiderseits vom Rücken aus	24	Senföl. Rechte Rückenseite	Oedem in der Ausdehnung d. beiden Brusthälften	Negativ
3	2 ccm 1 proc.	Links zwisch. Scapula u. Humerus vom Dorsum aus	24	—	—	Positiv, hauptsächlich ausserhalb d. Thorax. Injection misslungen
4	2 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite 3 Finger unterhalb d. Clavicula	20	—	—	Positiv. Das Thier ist unter Krämpfen verendet
5	2 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	$28^1/_2$	Senföl. Rechte Brustseite	Verdickung der Haut. Starkes Oedem bis aufs Abdomen	Positiv
6	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	—	—	Positiv
7	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Senföl. Rechte Brustseite	Verdickung der Haut. Subcutis deutliches Oedem, verändert	Nirgends Congo
8	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	47	Senföl. Rechte Brustseite	Oedem mächtig unterhalb d. Rippenbogens	Nirgends Congo
9	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	$23^1/_2$	Senföl. Rechte Brustseite	Verdickte Haut. Starkes Oedem. Hyperämie der oberflächl. Brustmuskeln	Positiv
10	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	23	Jodtinctur. R. und halbe linke Brustseite, etwas Abdomen	Haut geröthet. Subcutis sieht emphysematös aus. Brust kein Oedem, dagegen Abdomen. Petechien d. Brustmusculatur	Positiv
11	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Jodtinctur. R. Brustseite	Haut nicht verdickt. Subcut. geschrumpft, kein Oedem. Kleine Blutungen in der Thoraxmusculatur	Positiv
12	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	ca. 15 Das Thier ist erkaltet aufgefund. worden.	Jodtinctur. R. Brustseite	—	Positiv
13	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Jodtinctur. 2 mal Pinselung	Kein Oedem. Venen oberflächl. stark erweitert	Positiv
14	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	72	Mit Alkohol getränkter u. in Brand gesetzter Tupfer. R. Brustseite	Kein Oedem, keine Entzündung	Positiv
15	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Senföl. Rechte Brustseite	Starkes Oedem bis in die Bauchdecken	Positiv, aber nur auf Pericard, im Verlauf der grossen Gefässe, schwach auf Pleura pariet. u. Diaphragma
16	1 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Senföl. Rechte Brustseite	Oedem vorhanden	Positiv

Nummer	Injicirte Congomenge	Injectionsort	Versuchsdauer Std.	Entzündungsmittel und -Ort	Entzündungserscheinungen	Congobefund
17	1/2 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Senföl. Rechte Brustseite	Starkes Oedem	Schwache React. Am Zwerchfell nur einige Stell., Sternum ganz schwach. L. Lungenpleura gar nicht
18	1/2 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	—	—	Congo überall in der Pleurahöhle deutlich
19	1/2 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Senföl. Rechte Brustseite	Reichlich Oedem	Nur im Hilus an einer zweipfennigstückgrossen Stelle
20	1/2 ccm 1 proc.	Rechte Brustseite	48	Senföl. Rechte Brustseite	Reichlich Oedem	Congo nur auf Pleura pulmonalis

die Versuche von Wechsberg mit den unsrigen vergleichen, so können wir wohl eine Erklärung der Erfolge jener Versuche geben. Die Einspritzung von Terpentinöl allein genügte schon, um ein Oedem im tiefen subfascialen Gewebe zu erzeugen, den Anstoss zur Resorption zu geben. Nun wirkt noch von aussen die Entzündung, also vereinen sich hier zwei treibende Kräfte, um der Eiterung zu begegnen. Ausserdem war in den Fällen von Wechsberg die Fascie angedaut worden, so dass die Entzündung desto leichter wirken konnte.

Durch die Oedemisirung der tiefen Gewebe, welche wir durch Erregung von oberflächlicher Entzündung erzielen und die wir mit unseren Versuchen haben nachweisen können, entsteht eine bedeutende Einwirkung auf die physiologische Function der Gewebe und auf die Erkrankungen, welche sich in ihnen abspielen. Neuere Untersuchungen haben erwiesen, dass der Lymphe, dem Serum, überhaupt den meisten Flüssigkeiten, welche vom Blut abstammen, ganz besonders aber den entzündlichen Ergüssen eine Anzahl eigenthümlicher biologischer Wirkungen zukommt. So haben Müller und Jochmann[1]) gefunden, dass Eiter oder auch eine Anhäufung von polynucleären Leukocyten auf einer Löffler'schen Serumplatte Dellen bilden. Weiter haben dann Müller und Kolaczek[2]) festgestellt, dass Blutserum, Ascites, sowie andere aus dem Blut stammende Flüssigkeiten die Dellenbildung verhindern, d. h. die verdauende Wirkung der polynucleären Leukocyten aufheben. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass es gelingen müsse, Eiterhöhlen und sonstige Exsudate durch Berührung mit Blutserum oder Ascites schneller und für das lebende Gewebe schadloser zur Resorption zu bringen. Müller und Peiser[3]) haben dann auch an der Hand zahlreicher Versuche diesen Beweis erbracht.

Wenn wir uns nun vorstellen, dass es durch Pinselung der Rückenhaut mit reizenden Substanzen gelingt, ein Oedem bis auf die Pleura,

1) **Müller** u. **Jochmann**, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 2.
2) **Müller** u. **Kolaczek**, Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 8.
3) **Müller** u. **Peiser**, Münch. med. Wochenschr. 1908. No. 17.

ja bis auf die Lunge hervorzurufen, ist es klar, dass wir bei der die Verdauung des Gewebes hemmenden und bekannt baktericiden Wirkung des Oedems einen günstigen therapeutischen Erfolg erzielen können. Es mögen so die Vorbereitungen zur Resorption frischer und alter Exsudate, von Infiltrationen etc. getroffen werden.

Auch die rein mechanisch verdünnende Wirkung des Flüssigkeitsergusses mag in der Tiefe eine Rolle spielen, wird ja durch die bedeutende Oedemisirung der heftige Schmerz, der jede Entzündung begleitet, gemildert oder aufgehoben. Die schmerzstillende Wirkung solcher künstlicher seröser Infiltration ist in neuerer Zeit aufgedeckt worden im Anschluss an die Schleich'sche Anästhesie und an die Stauungshyperämie. Schleich[1]) injicirte isotonische Kochsalzlösung in verschiedene Gewebe und erzeugte Anästhesie. Er wies nach, dass durch die künstliche Oedemisirung die Nervenfasern aufquellen und infolgedessen die Reizleitung unterbrochen werde. Die Fortschaffung des Schmerzes durch die Stauungshyperämie hat dann Ritter[2]) in einer Arbeit ebenfalls auf die reichliche Oedemisirung bis in die Tiefe hinein zurückgeführt. Auch unsere Mittel, wie z. B. das Senföl, oedemisiren bis in beträchtliche Tiefe der Gewebe und wirken sowohl durch Verdünnung der hoch concentrirten Entzündungsproducte wie durch Quellung des Gewebes an und für sich schmerzstillend. Dieser schmerzherabsetzenden Wirkung entzündungserregender Mittel haben von jeher die Derivantien in Laienkreisen ihre vielfache Anwendung zu verdanken gehabt.

Jedenfalls kann man aus allen diesen Betrachtungen ersehen, dass die Volksmedicin, als sie so hartnäckig an der Verwendung entzündungserregender Agentien festhielt, wie z. B. bei der Behandlung der Pleuritis und noch anderer Krankheiten, nicht im Unrecht gewesen ist, da sie sich physiologische Umwälzungen von heilender Wirkung in der Tiefe ausgelöst dachte durch die künstliche Erregung der Entzündung auf der Oberfläche.

Zum Schluss möchte ich mir noch gestatten, Herrn Geheimrath Bier für Ueberlassung der Arbeitsgelegenheit, sowie Herrn Privatdocent Dr. Eugen Joseph für liebenswürdige Unterstützung und Anleitung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

1) Schleich, Schmerzlose Operationen. 1906.
2) Ritter, Die Heilkunde. Jahrg. VII. 1903.

III.

Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institute der Universität Bern (Director: Prof. Emil Bürgi).

Ueber die Opium-Urethancombination.

Von

Chassia Rappoport aus Dwinsk.

Die folgenden Versuche reihen sich in die grosse Zahl der Untersuchungen, die von Bürgi und seinen Schülern über die verschiedenen Narcoticacombinationen vorgenommen worden sind, ein. Zuerst haben Hauckold und Lindemann über die Scopolamin-Urethannarcose gearbeitet. Diese Autoren gaben die Medicamente ausschliesslich per os oder subcutan.

Hammerschmidt arbeitete über ähnliche Combinationen bei intravenöser Injection.

Saradschjan und Katzenelson stellten dann die Wirkungen von Combinationen der Narcotica der Fettreihe unter sich fest.

Gleichzeitig untersuchten Lomonossow und Herzenberg die Antipyretica-Narcoticacombinationen und Klammer die Wirkung einer gleichzeitigen Einfuhr von Brom und anderen Narcotica. Schliesslich kommen für meine Arbeit auch noch ganz besonders in Betracht die Untersuchungen Zeelen's über die Wirkungen der Opium-Alkaloide, denen sich die Versuche Wertheimer's und Bergien's über die pharmakologische Bedeutung des Pantopons anreihen.

Aus all' diesen Untersuchungen resultirt ein Gesetz, das Bürgi wiederholt formulirt hat und das folgendermaassen lautet: „Zwei oder mehr gleichzeitig in den Organismus eingeführte Arzneien rufen immer dann eine Gesammtwirkung hervor, die über der Summe der zwei Einzelwirkungen liegt, wenn sie im gleichen Organ verschiedene Angriffspunkte haben, Arzneien, die wie zum Beispiel die Narcotica der Fettreihe alle den gleichen Angriffspunkt haben, addiren sich bei gleichzeitiger Einfuhr in den Organismus in ihren Wirkungen glatt.

Auf die Theorien, die aus diesen Thatsachen abgeleitet wurden, wollen wir hier nicht näher eingehen.

Die Einzelthatsachen, auf die sich das genannte Gesetz stützt, sind die folgenden: Scopolamin, mit irgend einem anderen Narcoticum combinirt, ergiebt potenzirte Wirkung, ebenso Morphium mit Urethan (einem



Narcoticum der Fettreihe), Brom mit Urethan oder einem Narcoticum aus einer anderen Gruppe. Narcotica der Fettreihe unter sich combinirt führen dagegen nicht zu einer Wirkungspotenzirung, ebenso wenig die Opiumalkaloide. Alles das ist in den Publicationen Bürgi's ausführlich besprochen worden, so dass wir hier nicht mehr näher darauf einzugehen brauchen. Ich selbst habe das Opium mit dem Urethan, also mit einem Narcoticum der Fettreihe, combinirt, um zu sehen, ob durch diese gleichzeitige Gabe die erwartete Potenzirung eintrete oder nicht und in welchem Grade. Die Versuchsanordnung war genau die gleiche wie in den anderen Arbeiten, die in dem Pharmakologischen Laboratorium Berns über Narcoticacombinationen angestellt worden sind. Wir sind also wiederum von dem Begriffe der minimal narcotisirenden Dosis als vergleichendes Moment ausgegangen und haben darunter diejenige Menge Narcoticum verstanden, die gerade noch genügt, um bei einem Thiere eine wirkliche Narcose auszulösen. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die von Bürgi in dieser Zeitschrift gemachten Angaben.

Als Versuchsthier verwendete ich aus Gründen, die ebenfalls schon oft zur Besprechung gekommen sind, ausschliesslich Kaninchen.

Nach dem auf dem Berner Pharmakologischen Institut üblichen Verfahren habe ich zuerst die minimal narcotisirende Dosis für jedes Mittel allein festgestellt; hierauf habe ich von dem einen Medicament die Hälfte der minimal narcotisirenden Dosis gegeben und von dem anderen absteigende Quantitäten zugesetzt, bis keine Narcose mehr eintrat.

Es war nicht nothwendig, für das Urethan die minimal narcotisirende Dosis zu ermitteln, da sie uns schon von früher her bekannt war, sie beträgt 1,0 pro Kilogramm Körpergewicht (genauer gesagt 0,9).

Ueber die Dosen der Tinctura opii waren wir durch die Untersuchungen von Wertheimer etwas orientirt. Wertheimer hatte mit etwa 12 ccm Tinctura opii pro Kilogramm Körpergewicht Exitus beim Kaninchen hervorrufen können.

Bergien allerdings betrachtete vielleicht mit grösserem Recht schon die Dosis 8,0 pro Kilogramm Körpergewicht als die minimal tödtliche, kleinere Dosen bewirken etwa bis zu 2,5 Tinctura opii herunter noch narcotische Symptome stärkeren und geringeren Grades. In der Wertheimer'schen Arbeit befinden sich übrigens an dieser Stelle einige Schreibfehler, S. 6—7 ist von Versuchen 10—13 immer an Stelle des Wortes Opiumtinctur Opium zu lesen, oder, was vielleicht noch besser wäre, es sind die angegebenen Zahlen mit 10 zu multipliciren. Die minimal narcotisirende Dosis für Tinctura opii ist weder durch die Untersuchungen von Wertheimer noch durch diejenigen von Bergien genau festgestellt worden, da sie für diese beiden Autoren keine besondere Rolle spielte. Dagegen boten ihre Angaben für die Ermittlung der minimal narcotisirenden Dosis einen gewissen Anhaltspunkt. Ich lasse nun eine kurze Uebersicht von meinen eigenen Versuchen folgen.

A. Versuche mit Tinctura opii.

Versuch 1. Einem 1250 g schweren Kaninchen werden 4,0 Tinctura opii pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Nach $^3/_4$ Stunden Benommenheit, Reactionen auf



Stechen noch vorhanden, nach weiteren 15 Minuten Reactionslosigkeit auf Stiche, das Thier lässt sich jede beliebige Lage geben — also eigentliche Narcose. Dieser Zustand dauert ungefähr $3^1/_2$ Stunden, nachher erholt sich das Thier vollständig.

Versuch 2. Einem 1900 g schweren Kaninchen werden 3,0 Tinctura opii pro Kilogramm Körpergewicht injicirt. Die Narcose beginnt schon nach 20 Minuten, wird nach einer weiteren Viertelstunde sehr tief und dauert 1 Stunde 45 Minuten.

Versuch 3. 2,8 Tinctura opii pro Kilogramm Körpergewicht. Dauer der Narcose 1 Stunde 20 Minuten.

Versuch 4. 2,5 Tinctura opii pro Kilogramm Körpergewicht. Eintritt der Narcose nach einer Stunde. Dauer circa 30 Minuten.

Versuch 5. 2,0 pro Kilogramm Körpergewicht, es tritt starke Benommenheit, aber keine eigentliche Narcose ein.

Versuch 6. 1,8 Tinctura opii pro Kilogramm Körpergewicht, keine deutlichen Symptome.

Aus diesen und aus früheren Versuchen lässt sich annehmen, dass die minimal narcotisirende Dosis der Tinctura opii für ein Kaninchen etwa bei 2,5 g pro Kilogramm Körpergewicht liegt. Zu bemerken ist, dass für die Tinctura opii ebenso wie für alle anderen Opiumpräparate und für die reinen Opiumalkaloide auch beim Kaninchen individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit vorhanden sind. Die angegebene Zahl von 2,5 pro Kilogramm Körpergewicht soll daher nur einen annähernd richtigen Werth, an Hand dessen man sich leicht orientiren kann, darstellen. Um nicht zu ermüden, habe ich die beobachteten narcotischen Symptome nur kurz erwähnt. Es handelt sich ja bei diesen Versuchen lediglich um die Beantwortung der Frage, ob bei Combinationen des Opiums mit einem Narcoticum der Fettreihe Potenzirung der Wirkung eintritt oder nicht.

Wir bezeichnen also die Dosis von 2,5 Tinctura opii als die minimal narcotisirende und schreiben sie nach der auf dem Berner pharmakologischen Institute üblichen Weise mit dem Buchstaben No, da N die minimal narcotisirende Dosis überhaupt bedeutet.

1,0 Urethan würde dann als Nu zu bezeichnen sein.

Wenn sich die beiden Substanzen, Urethan und Opium, in ihren Wirkungen additiv verhalten, so muss $^1/_2$ No + $^1/_2$ Nu = N sein, also die minimal-narcotisirende Dosis bedeuten, man könnte auch sagen, es muss in diesem Fall eine Narcose nicht mehr eintreten, wenn man unter diese Werthe heruntergeht. Das war nun a priori auszuschliessen, denn, wie schon erwähnt, hat Lindemann festgestellt, dass die Combination Morphium-Urethan zur Wirkungspotenzirung führt, und da das Morphium den weitaus wichtigsten Bestandtheil des Opiums ausmacht, liess sich mit Sicherheit annehmen, dass wir auch bei der Combination Opium-Urethan nicht bloss ein Additionsergebniss der Wirkungen finden würden. Allerdings hat Zeelen festgestellt, dass die narcotischen Effecte der Opiumalkaloide sich gegenseitig nicht verstärken, sondern nur addiren, aber damit ist natürlich nicht gesagt, dass nicht auch die anderen neben dem Morphium in der Opiumtinctur vorhandenen Alkaloide mit einem Narcoticum der Fettreihe zusammen gegeben, ungewöhnliche Verstärkungen hervorrufen können.



Dies musste eben durch meine Versuche entschieden werden.

Lindemann hatte, wenn er Morphium und Urethan subcutan gab, ganz beträchtliche Potenzirung gefunden. Seine Zahlen lassen sich allerdings mit den meinen, wie wir später noch genauer begründen werden, nicht leicht vergleichen. Sie berechtigten mich aber in der ersten Combinationsreihe, deren Ergebnisse ich jetzt gleich folgen lasse, bei einer gleichbleibenden Dosis von 0,5 Urethan gleich von Anfang an sehr kleine Mengen von Tinctura opii zu wählen. Ich fügte in meinem ersten Versuch dem 0,5 g Urethan 0,4 g Tinctura opii zu und erhielt damit eine so ausgesprochene Narcose, dass ich es nicht nöthig hatte, mit den Opiumdosen wieder zu steigen.

B. Versuche mit Urethan und Tinctura opii.

I. Untersuchungsreihe.

Versuch 7. Einem 1890 g schweren Kaninchen werden 0,5 Urethan injicirt, 10 Minuten nachher 0,4 Tinctura opii, nach 20 Minuten ist das Thier benommen, reagirt nicht mehr auf Stiche, nach weiteren 10 Minuten trat vollständige Narcose ein, die etwa $3^1/_2$ Stunden andauerte.

Versuch 8. 0,5 Urethan und 0,35 Tinctura opii, die Narcose tritt nach 35 Min. ein und dauert $2^1/_2$ Stunden.

Versuch 9. 0,5 Urethan und 0,3 Tinctura opii. Eintritt der Narcose nach 30 Minuten, Dauer der Narcose 2 Stunden 45 Minuten. Ich bin nun (Versuche 10 bis 26) bei einer gleichbleibenden Dosis von 0,5 Urethan mit der Tinctura opii allmählich bis auf eine Dosis von 0,09 Tinctura opii heruntergegangen und habe erst mit dieser letzteren Menge keine Narcose mehr bekommen.

Die hauptsächlichsten Ergebnisse dieser Versuche sind in meiner Tabelle wiedergegeben, an Hand deren man sich leicht orientiren kann. Man sieht aus derselben, dass ich die Grenzdosis Tinctura opii bei der genannten immer gleichbleibenden Urethanmenge sehr genau zu ermitteln suchte.

Das Hauptergebniss war, dass wir die Combination $^1/_2$ Nu + $^1/_{25}$ No als die minimal narcotisirende Dosis erkannt haben. Wir sehen aus diesem Ergebniss, dass durch die Combination Opium-Urethan eine starke Wirkungspotenzirung zu Stande kommt, werden diesen wichtigsten Punkt aber erst später genauer ins Auge fassen.

Die Dauer der Narcosen, die wir in dieser Versuchsreihe beobachtet haben, nahmen im Allgemeinen mit dem Sinken der Opiumdosen regelmässig ab. Eine Ausnahme bilden nur die Versuche 20—22, doch handelte es sich da gegenüber den vorhergehenden Versuchen um eine so geringe Verminderung der Opiumdosis, dass die Schwankungen in der Dauer der Narcose nicht weiter auffallen können. Man könnte im Gegentheil sagen, dass die überaus grosse Regelmässigkeit in der Abnahme der Narcosedauer mit Verminderung der Opiummenge verwunderlich sei, jedenfalls zeigt sich unter Anderem, dass die individuellen Unterschiede der Empfindlichkeit von Kaninchen gegen Opium immerhin nicht so besonders grosse sein können.



A. Versuche mit Tinct. opii.

Versuch	Tinct. opii	Narcose Beginn	Narcose Dauer
1.	4,0 g pro kg Körpergewicht	nach 1 Stunde	3 Std. 30 Min.
2.	3,0 g „ „ „	„ 20 Min.	1 „ 45 „
3.	2,8 g „ „ „	„ 40 „	1 „ 20 „
4.	2,5 g „ „ „	„ 1 Stunde	30 Minuten.
5.	2,0 g „ „ „	Starke Benommenheit.	
6.	1,8 g „ „ „	Keine Narcose.	

B. Versuche mit Urethan und Tinct. opii.

I. Reihe.

Versuch	Narcoticum I	Narcoticum II	Narcose Beginn	Narcose Dauer
7.	Urethan 0,5	Tinct. opii 0,4	nach 30 Min.	3 Std. 30 Min.
8.	„ 0,5	„ „ 0,35	„ 30 „	2 „ 45 „
9.	„ 0,5	„ „ 0,3	„ 35 „	2 „ 30 „
10. Controle	„ 0,5	„ „ 0,3	„ 30 „	2 „ 40 „
11.	„ 0,5	„ „ 0,28	„ 40 „	2 „ 20 „
12.	„ 0,5	„ „ 0,27	„ 40 „	2 „ 5 „
13.	„ 0,5	„ „ 0,25	„ 55 „	1 „ 25 „
14.	„ 0,5	„ „ 0,225	„ 50 „	1 Stunde
15.	„ 0,5	„ „ 0,2	„ 1 Stunde	45 Minuten
16.	„ 0,5	„ „ 0,19	„ 45 Min.	1 Std. 30 Min.
17.	„ 0,5	„ „ 0,18	„ 50 „	1 Stunde
18.	„ 0,5	„ „ 0,16	„ 50 „	35 Minuten
19.	„ 0,5	„ „ 0,15	„ 25 „	1 Std. 20 Min.
20.	„ 0,5	„ „ 0,14	„ 20 „	1 Stunde
21.	„ 0,5	„ „ 0,125	„ 20 „	40 Minuten
22.	„ 0,5	„ „ 0,11	„ 30 „	35 „
23.	„ 0,5	„ „ 0,1	„ 25 „	20 „
24. Controle	„ 0,5	„ „ 0,1	„ 25 „	25 „
25.	„ 0,5	„ „ 0,09	Keine Narcose.	

II. Reihe.

Versuch	Narcoticum I	Narcoticum II	Narcose Beginn	Narcose Dauer
26.	Tinct. opii 1,25	Urethan 0,25	nach 20 Min.	3 Stunden
27.	„ „ 1,25	„ 0,1	„ 30 „	2 Std. 20 Min.
28.	„ „ 1,25	„ 0,05	„ 45 „	47 Minuten
29.	„ „ 1,25	„ 0,04	„ 30 „	35 „
30.	„ „ 1,25	„ 0,033	Starke Benommenheit.	
31.	„ „ 1,25	„ 0,025	Keine Narcose	

C. Untersuchungsreihe.

Versuch	Narcoticum I	Narcoticum II	Narcose Beginn	Narcose Dauer
32.	Urethan 0,2	Tinct. opii 1,0	nach 30 Min.	25 Minuten
33.	„ 0,25	„ „ 0.6	„ 30 „	1 Std. 10 Min.
34.	„ 0,2	„ „ 0,5	„ 35 „	35 Minuten
35.	„ 0,16	„ „ 0,4	Starke Benommenheit.	
36.	„ 0,12	„ „ 0,3	Keine Narcose	

Die Zeit, die von der Injection der Medicamente bis zum Eintritt der Narcose verstrich, nahm mit sinkenden Opiummengen zuerst beträchtlich zu, dann allmählich wieder ab.

Beides ist in seiner Bedeutung nicht völlig klar, hängt aber sicher mit den Resorptionsverhältnissen zusammen. Wir wollen diese Frage an dieser Stelle nicht genauer besprechen, Aehnliches ist schon von anderen Autoren, die auf dem pharmakologischen Institut Berns über Narcoticacombinationen gearbeitet haben, beobachtet worden, und es soll über diese interessanten Verhältnisse in nicht zu ferner Zeit eine eingehende Darstellung und Begründung erfolgen.

II. Untersuchungsreihe.

In dieser zweiten Combinationsreihe sind wir von einer gleichbleibenden Opiummenge von 1,25 also von $^1/_2$ No ausgegangen und wir haben dieser Menge Urethan in absteigenden Quantitäten zugesetzt. Ausgegangen wurde von einer Urethanmenge von $0,25 = {}^1/_4$ Nu.

Versuch 26. Einem 2300 g schweren Kaninchen werden 1,25 Tinctura opii und 0,25 Urethan subcutan injicirt. Nach 20 Minuten reagirt das Thier nicht mehr auf Stiche, liegt ruhig und ausgestreckt da, lässt sich jede Lage geben — also Narcose; dieser Zustand dauerte etwa 3 Stunden.

Versuch 27. 1,25 Tinctura opii mit 0,1 Urethan. Ueber diesen Versuch, sowie auch über die nachfolgenden orientirt man sich am besten an Hand der beigegebenen Tabelle (Untersuchungsreihe B.).

Man sieht auch hier, dass bei einer gleichbleibenden Menge von 1,25 Tinctura opii noch eine zugefügte Menge von 0,04 Urethan Narcose erzeugt; 0,093 und 0,025 dagegen nicht mehr. Wir können also sagen: $^1/_2$ No + $^1/_{25}$ Nu sind = N, das heisst, sie entsprechen der minimalen narcotisirenden Menge. Eigenthümlich ist hier die vollständige Uebereinstimmung der beiden letzten Reihen. Wir hatten ja gefunden, dass auch $^1/_2$ Nu + $^1/_{25}$ No = N seien, mit anderen Worten, wenn man die Combination Urethan-Tinctura opii untersucht, so zeigt sich, dass immer die halbe narcotisirende Dosis des einen Mittels durch $^1/_{25}$ des anderen complettirt wird.

Wir werden auf die Bedeutung dieser Zahl noch später einzugehen haben. Jedenfalls beweisen sie, dass die Urethan-Opiumcombination zu einer Potenzirung der Wirkung führt. Im Uebrigen fanden wir auch in dieser Reihe, die ja freilich der vorhergehenden gegenüber stark abgekürzt erscheint, dass die Dauer der Narcose mit den verwendeten Mengen allmählich abnahm, ferner, dass der Eintritt der Narcose zuerst ab- und dann zunahm.

Eine Discussion dieser Verhältnisse unterlassen wir, theils, weil sie wie das Abnehmen der Narcosedauer mit den Mengen selbstverständlich sind und daher nur als eine Art Controlle der Richtigkeit unserer Untersuchungsmethode dienen, theils, weil sie aus den früher angegebenen Gründen an dieser Stelle noch nicht besprochen werden sollen.

III. Untersuchungsreihe.

Bei diesen Versuchen bin ich nun ganz genau so, wie das in den Untersuchungsreihen anderer Autoren, die auf dem pharmakologischen



Institut Berns gearbeitet hatten, üblich war, mit den Dosen der beiden Arzneien gleichzeitig heruntergegangen.

Versuch 32. Tinctura opii 1,0, Urethan 0,2 pro Kilo. Eintritt der Narcose nach 30 Minuten. Dauer 25 Minuten.

Ueber diesen, sowie auch über die nachfolgenden Versuche (Versuche 33, 34, 35, 36) möge man sich wieder an Hand der Tabelle orientiren. 0,6 Tinctura opii + 0,25 Urethan, sowie 0,5 Tinctura opii + 0,2 Urethan ergaben noch eine Narcose. Wir können also sagen $^1/_5$ No + $^1/_5$ Nu = N, denn wenn wir noch weiter heruntergegangen sind, so trat zwar in dem einen Fall (Versuch 35) noch eine ausgesprochene Benommenheit ein, aber keine eigentliche Narcose mehr. Die Abnahme der narcotischen Symptome mit den verwendeten Dosen waren in dieser Reihe, die übrigens nur wenige Versuche zählen, keine sehr regelmässige. Das war auch bei den stark variirten Zahlen nicht zu erwarten. Als Hauptresultat meiner Versuche ergibt sich auch hier eine Potenzirung der Wirkung bei der Combination Opium-Urethan. Da $^1/_5$ Nu + $^1/_5$ No = N waren, wir also sagen können, der Werth N wurde durch Combination auf $^2/_5$ N herabgesetzt, können wir auch schliessen: Bei gleichzeitiger Gabe von Urethan und Opium verstärkt sich das Additionsergebniss auf etwas mehr als das Doppelte. Wenn wir aber bedenken, dass solche Versuche am lebenden Thier doch unter gar keinen Umständen so genau sein können, wie etwa chemische Reactionen, bei denen sämmtliche Versuchsbedingungen beherrscht werden, so können wir wohl mit Recht sagen, es hat eine Verstärkung um genau das Doppelte des Additionswerthes stattgefunden. Diese Thatsache entspricht nun, wie ich ganz besonders hervorheben möchte, der Anschauung Bürgi's über die Gründe der Verstärkung durch Combination vollkommen. Wir haben schon in der Einleitung bemerkt, dass zwei gleichzeitig dem Organismus einverleibte Arzneien immer dann zu einer Potenzirung der Wirkung führen, wenn sie in dem gleichen Organismus verschiedene Angriffspunkte haben. Das ist nun, wie Bürgi ausgeführt hat, nicht etwa eine Anschauung, sondern eine Zusammenfassung von Thatsachen, also ein Gesetz.

Die Erklärung aber, die Bürgi für diese Thatsache gegeben hat, ist hypothetischer Natur. Er sagte: Zwei oder mehr gleichzeitig in den Organismus eingeführte Arzneien führen immer dann zu einer Potenzirung der Wirkung, wenn ihnen zwei oder mehr verschiedene Zellreceptoren entsprechen; es treten dann immer zwei chemische Reactionen gleichzeitig in Action. Es ist hier nicht mehr der Ort, auf die schon vielfach gegebene Begründung dieser Hypothese des Genaueren einzugehen. Ich möchte nur hervorheben, dass, wenn diese Ansicht Bürgi's hinreichen soll, um die beobachteten Potenzirungen vollständig zu erklären, die Verstärkungen eigentlich nicht mehr als das Doppelte des Additionsergebnisses ausmachen dürfen.

Aus früheren Versuchsreihen schien aber ab und zu eine viel stärkere Potenzirung zu resultiren und dafür schien die Erklärung von Bürgi nicht ausreichend. Nun hat freilich Bürgi ausserdem noch gefunden und Beinaschewitsch in eingehenden Untersuchungen erhärtet, dass auch das



Nacheinander zweier Wirkungen, das durch verschiedene Resorptionszeit der Arzneien bedingt ist, zu einer Verstärkung der Wirkung führt. Bürgi und Beinaschewitsch beweisen, dass, kurz gesagt, durch Vertheilung der Gesammtdosis ein und desselben Medicamentes eine Verstärkung der Wirkung zu Stande kommt. Die gleiche Dosis x ein und derselben Arznei wirkt stärker, wenn sie in zwei Theildosen kurz nacheinander, als wenn sie auf einmal in den Organismus eingeführt wird. Wenn nun zwei verschiedene Arzneien in Folge einer etwas verschiedenen Resorptionszeit nicht miteinander, sondern kurz nacheinander zur Wirkung kommen, haben wir naturgemäss den gleichen Fall vor uns.

Wir müssen aber bemerken, dass wir diese Verhältnisse, die für die Erkenntniss anderweitiger Verstärkungsgründe störend wirken, bei unseren Combinationsversuchen immer von vorn herein auszuschalten suchten. Zu diesem Zwecke stellen wir immer zuerst die Zeit fest, die ein jedes Mittel zur maximalen Entfaltung seiner Wirkung nöthig hat und geben die zwei Mittel dann so mit einander oder nach einander, dass die Höhepunkte der Effecte möglichst zusammenfallen. Auf diese Weise lässt sich die Potenzirung durch das Nacheinander ziemlich, wenn auch nicht absolut sicher ausschalten. Man darf aber eben nicht vergessen, dass die Höhepunkte der Wirkungen bei dem gleichen Medicamente mit der Grösse der verwendeten Mengen etwas wechseln, und es ist wohl keine Frage und wurde auch von Bürgi und seinen Schülern häufig betont, dass geringfügige Verstärkung durch das Nacheinander der Wirkungen sich hier und da bei ihren Versuchen zu der aus anderen Gründen erfolgenden Potenzirung hinzuaddirt haben.

Auch bei meinen Versuchen kann möglicher Weise der Grund für die Thatsache, dass die Potenzirung etwas, wenn auch nicht viel mehr als das Doppelte des Additionsergebnisses betrug, in einem geringfügigen Nacheinander der zwei Wirkungen gesucht werden.

Halten wir aber immerhin die Thatsache fest, dass die Potenzirung ziemlich genau, wir können wohl sagen, so genau als wünschenswerth, das Doppelte des Additionswerthes betrug, und dass damit die Hypothese Bürgi's, die wir oben besprochen haben, wiederum eine neue Stütze erhält.

Die ersten Autoren, die auf dem Berner pharmakologischen Institut gearbeitet haben, fassten den Begriff der minimal narcotisirenden Dosis nicht so genau, wie er später gefasst wurde; sie verstanden darunter eine Menge Arznei, die überhaupt noch irgend welche schwache narcotische Symptome auslösen konnte, nicht aber das Minimum, das gerade genügt, um eine wirkliche Narcose zu erzeugen.

Jedenfalls gestattet die spätere Untersuchungsreihe, die nun seit langer Zeit auf dem pharmakologischen Institut Berns ausschliesslich geübt wird, klarere, bestimmtere, weniger durch Subjectivität getrübte Vergleichspunkte. Vielleicht wurden aus diesem Grunde früher hier und da Potenzirungen gefunden, die zu bedeutend schienen. Immerhin möchte ich doch bemerken, dass auch damals die Potenzirung selten über das Doppelte des Additionsergebnisses herausging. Meine Versuche aber, die auf eine einwandsfreiere Methode begründet sind, geben ein



durchaus klares Bild und bestätigen die von Bürgi aufgestellte Hypothese auf das Beste.

In den Untersuchungsreihen A und B, in denen wir von einer immer gleich bleibenden Dosis des einen Medicamentes ausgegangen sind, die der Hälfte der minimal narcotisirenden Menge entsprach, konnten wir natürlich nicht eine Potenzirung finden, die das Doppelte von N ausmachte, denn die Menge des einen Medicamentes betrug ja schon $^1/_2$ N. Diese Reihen zeigten aber wiederum in der schönsten Weise, wie wirksam ganz kleine Mengen des einen Medicamentes sein können, wenn die Menge des anderen eine relativ hohe ist.

Auch dieses Verhalten ist schon verschiedene Male in der Bürgischen Arbeit constatirt und discutirt worden, so dass wir uns hier mit der einfachen Wiedergabe der Thatsache begnügen können.

Im Grossen und Ganzen ging aus meinen Versuchen hervor, dass die Combination Opium - Urethan — also die Verbindung der Opiumalkaloide mit einem Narcoticum der Fettreihe zu der erwarteten Potenzirung der Wirkung führt. Aus der Thatsache, dass diese Verstärkung ziemlich genau das Doppelte des Additionswerthes der Einzelwirkung ausmacht, kann ferner geschlossen werden, dass die ganze narcotische Kraft beider Substanzen für die Potenzirung in Betracht fällt.

Für das Urethan ist das vielleicht selbstverständlich, für das Opium beweist dieses Verhalten, dass nicht nur das Morphium, sondern auch die anderen narcotischen Bestandtheile der Drogue mit einem Narcoticum der Fettreihe zusammengegeben im Sinne des Bürgi'schen Gesetzes zu einer ungewöhnlichen Vermehrung der narcotischen Kraft führen.

Diese letztere Thatsache soll übrigens durch Combinationen mit Pantopon und morphinfreiem Pantopon demnächst noch weiter untersucht werden.

Literatur.

1) Beinaschewitsch, F., Ueber die Erhöhung der Wirkung narcotischer Medicamente durch Vertheilung der Gesammtdosis. Therap. Monatsh. 1910.
2) Bergien, W., Ueber die Beeinflussung von Athmung und Circulation durch Pantopon. Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 46.
3) Bürgi, E., Die Wirkung von Narcoticacombinationen. Deutsche med. Wochenschrift. 1910.
4) Derselbe, Ueber die Beeinflussung der narcotischen Wirkung eines Medicamentes durch ein zweites Narcoticum. Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. 1909.
5) Derselbe, Ueber die pharmakologische Bedeutung von Arzneicombinationen. Zeitschr. f. Balneologie, Klimatologie und Curorthygiene. 1910—1911.
6) Gottlieb und Eeckhout, Ein Beitrag zum Vergleich der Opium- und Morphiumwirkung. Festschr. f. Schmiedeberg.
7) Hammerschmidt, Ueber die Morphium - Chloralhydrat- und die Morphium-Urethannarcose bei intravenöser Injection. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. 1910.
8) Hauckold, E., Ueber die Beeinflussung von Narcoticis durch Scopolamin. Zeitschrift f. exp. Pathol. und Therapie. 1910.



9) Herzenberg, Untersuchungen über Antipyretica-Narcoticacombinationen. Zeitschrift f. exp. Pathol. und Therap. 1910.
10) Honigmann, Ueber Mischnarcose. Langenbeck's Arch. Bd. 58. S. 30.
11) Katzenelson, D., Ueber die Wirkung der gleichzeitig gegebenen Narcotica der Fettreihe bei subcutaner Injection. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. 1911.
12) Klammer, H., Ueber die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narcotica durch Bromsalze. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. 1911.
13) Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethannarcose. Zeitschr. f. exp. Path. und Therap. 7. Band.
14) Lomonossoff, Ueber den Einfluss der Antipyretica auf die Narcose. Zeitschr. f. exp. Path. und Therap. 1911.
15) Overton, Studien über die Narcose. Jena 1901. Fischer's Verlag.
16) Saradschjan, A., Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narcotica der Fettreihe bei intravenöser Injection. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911.
17) Wertheimer, R., Experimentelle Untersuchungen über die Pantoponwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1910.
18) Zeelen, V., Ueber die Wirkung combinirter Opiumalkaloide. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1911.



IV.

Aus der medicinischen Klinik in Krakau und der diätetischen Anstalt in Krynica.

Die Wirkung der Kohlensäurebäder auf Blutcirculation und Herzarbeit.

Von

Dr. **W. Skòrczewski.**

(Mit 15 Curven im Text.)

Die Hypothese einer günstigen Resorption frischer pericardialer Exsudate war Beneke's wissenschaftliche Begründung der von ihm erzielten vorzüglichen Erfolge bei Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit den Nauheimer CO_2-Kochsalzthermen. Aber die in dem nächsten Jahrzehnt erfolgte Zunahme an Herzkrankenmaterial in Nauheim hatte diese erste Hypothese widerlegt und dafür die Theorie der Brüder August und Theodor Schott zu Tage gefördert, welche heute noch allgemein anerkannt ist und die Wirkung der Bäder auf Blutdrucksteigerung zurückführt. Nach ihnen soll eine zweckmässig dosirte Bäderanwendung in Verbindung mit mechanotherapeutischen Eingriffen die Digitaliswirkung ersetzen und sie nachahmen.

Indem das Kohlensäureanhydrid als der wichtigste Wirkungsfactor anerkannt wurde, hat man später die Schott'sche Theorie auf Gasbäder überhaupt ausgedehnt, welche kein Kochsalz enthalten sowohl natürlichen, als auch künstlichen Ursprungs.

Obwohl die Theorie der Brüder Schott schon beinahe 25 Jahre alt ist, ist die tonisirende Wirkung von Kohlensäurebädern noch immer kein unbestrittenes Dogma geworden. Wir besitzen zwar heute eine stattliche Reihe von Arbeiten, welche der Anschauung der Brüder Schott von der Blutdrucksteigerung während des Bades Recht geben (Stifler, Saundby cit. von Müller, Kinskote cit. von Müller, Bezby-Thorne cit. von Müller, Campell cit. von Müller, Heinemann, Hensen, Kowalski, Battistini und Rovere, Ottfried Müller, Huchard cit. von Pawinski, Wybauw cit. von Pawinski, Pawinski), aber es liegen auch gleichzeitig Meinungsäusserungen von ernsten gewissenhaften Forschern vor, welche zu diametral entgegengesetzten Ergebnissen gekommen sind, indem sie eine Herabsetzung des Blutdrucks während des Bades fanden.



Es gehören hierher: Ewald, Graüpner, Graigner (cit. von Pawinski), Leith (cit. von Pawinski), Baltuszewicz, Schlesinger, de la Harpe, Strasburger.

Schwankende Resultate, d. h. Herabsetzung oder Zunahme des Blutdrucks hatten Jacob, Reisner und Grote, Laussedat (cit. von Pawinski) und Stillmark gefunden.

So stark von einander abweichende Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass verschiedene Autoren bei ihren Untersuchungen einmal CO_2-Salzthermen, das andere Mal Eisenbäder oder aber künstliche Kohlensäure- oder Kochsalzbäder verwendeten. Weiter wurden die Messungen bei verschiedenen Badetemperaturen vorgenommen, was einen Einfluss auf die gefundenen Ergebnisse ausübt; endlich waren die Messinstrumente verschieden und nicht immer von genügender Präcision wie das Sphygmomanometer von Basch, von Riva-Rocci oder das letzte mit der breiteren Manschette (v. Recklinghausen) verbunden, das Tonometer von Gärtner. Es kann auch nicht als gleichgültig für diese Ergebnisse der Umstand betrachtet werden, dass die Untersuchung an Personen mit gesunden oder kranken Herzen vorgenommen wurde.

Ich will hier nicht die Einzelergebnisse verschiedener Autoren wiedergeben, ich verweise den Leser deshalb nun auf die Specialpublicationen, welche den Gasbädern gewidmet sind, namentlich auf die Zusammenstellung der Literatur in der Abhandlung von Müller; ich werde nur die aus den letzten Jahren stammenden Arbeiten anführen, wie die von Ottfried Müller am gesunden Menschen ausgeführten Untersuchungen mit dem Sphygmomanometer von Riva-Rocci mit der v. Recklinghausenschen Manschette; er hatte eine Steigerung über 32° R. und unter 28° R. gefunden. Die schwankenden Ergebnisse, welche Reissner und Grote an 43 Herzkranken in Nauheim mit dem Gärtner'schen Tonometer erzielt haben, sprechen eher dafür, dass die blutdruckherabsetzende Wirkung an Wahrscheinlichkeit gewinnt. De la Harpe hat auch Druckherabsetzung gefunden bei Badetemperatur von 31—33° C. Dagegen haben Battistini und Rovere, weiter Hensen bei 24—28° R. und Kowalski stets eine Drucksteigerung constatirt. Dasselbe Resultat erhielt man auch bei Controlbädern aus reinem Wasser.

Ferner muss ich die Ergebnisse von Strasburger erwähnen, welcher Versuche an gesunden Personen anstellte: er fand constant eine Blutdruckherabsetzung unterhalb 40° C., welche mit Temperaturabnahme des Bades immer geringer wurde.

Wir sehen also, dass schon die oberflächliche Durchsicht der Literatur der letzten Jahrgänge genügt, einen gewissen Skepticismus zu erwecken gegenüber der Theorie der Blutdrucksteigerung durch Gasbäder. Hierdurch rückt in den Vordergrund die von so tüchtigen Balneologen wie Jacob und Kisch hervorgehobene Erweiterung der Hautgefässe während des Bades, die Verlangsamung der Herzaction bei Anwendung von genügend kühlen Bädern, welche zweckmässige Bedingungen zur Schonung des erschöpften Herzmuskels und zu deren Erholung durch Arbeitsverminderung verschaffen.

I. Theil. Versuche an Gesunden.

Die Entscheidung der hierüber herrschenden Unsicherheit ist für die Balneologie nicht allein von theoretischer Wichtigkeit, es kann davon auch nicht die Begründung der Indicationen und Contraindicationen bei Anwendung von Gasbädern unbeeinflusst bleiben. Es werden endlich Anhaltspunkte und Winke für die Dosirung geliefert, betreffend die Badedauer, die Temperatur, sowie die Menge der im Wasser enthaltenen Mineralbestandtheile.

Diese praktischen Rücksichten haben mich dazu gestimmt, während des Aufenthaltes in Krynica die dort angewendeten Gasbäder näher zu untersuchen. Da ich vielfach ihre günstigen Erfolge beobachten konnte, habe ich mich entschlossen, die Versuche über die Wirkung von Gasbädern auf den Blutkreislauf zu wiederholen unter Anwendung von natürlichem Mineralwasser und Benutzung der neuesten mir zugänglichen Apparate und die Experimente derartig gewählt und gruppirt, dass aus ihnen leicht Schlüsse gezogen werden konnten.

Meine ersten Versuche wurden im Mineralbadehause von Krynica ausgeführt, an dem aus der Quelle in Slotwina stammenden Wasser. Diese Quelle ist im Jahre 1906 von Neuem eingebaut und mit einer Glasplatte zugedeckt worden; das Wasser wird mit Leitungsröhren einem dicht schliessenden eisernen Behälter zugeführt, aus welchem es zu den nach der Schwartz'schen Methode geheizten Kupferwannen geleitet wird (die Wannen werden mit Wasserdampf, welcher im doppelwandigen Boden derselben kreist, geheizt).

Die Analyse des Wassers der Slotwinaer Quelle zeigt die Menge des freien Kohlensäureanhydrids an = 2,86970 g, was 1460,40 ccm bei 0° und 760 mm Barometerhöhe oder 1500,39 ccm bei 7,37° C. und 760 mm atmosphärischen Drucks entspricht.

Das Kohlensäureanhydrid der Carbonate macht 0,90415 g aus = 460,12 ccm bei 0° und 760 mm[1]).

Prof. Dr. Jaworski und Dr. K. Flis haben in der Abhandlung: „Die physikalisch-chemische Untersuchung der polnischen Mineralwässer" den osmotischen Druck des Slotwinaer Wassers mit 1,90 Atmosphären, die specifische elektrische Leitfähigkeit mit 0,002811, die Gefrierpunkterniedrigung mit 0,16° berechnet.

Die Versuche über das Verhalten des Blutkreislaufs während des Kohlensäurebades dürften keinen richtigen Werth ohne gleichzeitige Controlversuche mit gewöhnlichen Wasserbädern haben, deswegen habe ich an 10 gesunden Männern im Alter von 16 bis 49 Jahren an jedem 6 Versuche angestellt: 3 im Wasserbade, 3 im Mineralbade von 24° R., 27° R., 30° R. Das Bad von 27° R. wird gewöhnlich als indifferent betrachtet, von 24° R. als kühl, das von 30° R. als warm. Während des Bades war die Wassertemperatur keinen erheblichen Schwankungen weder nach oben noch nach unten ausgesetzt. Höhere Temperaturen

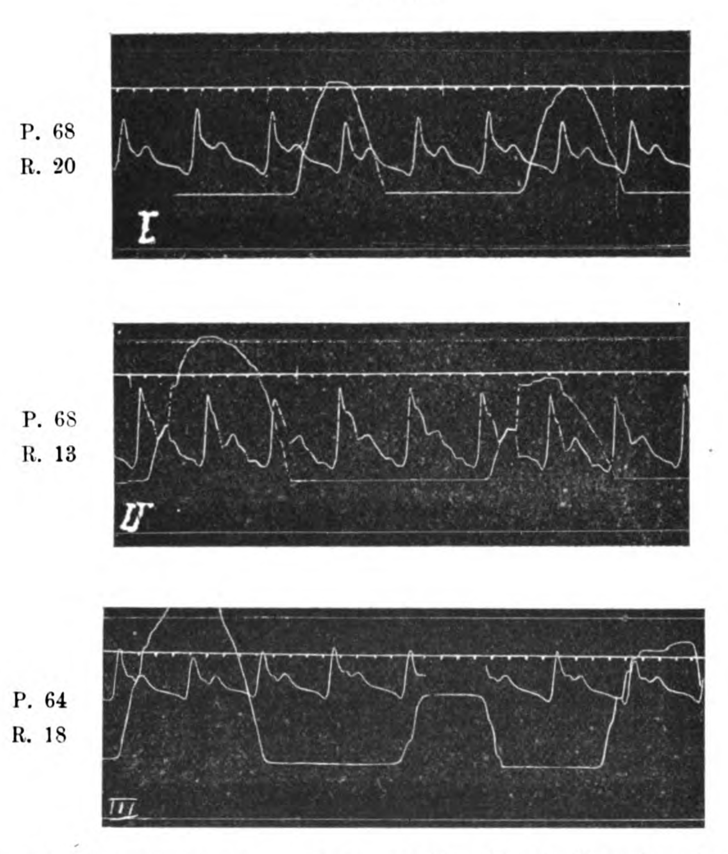
1) Die Analyse ist von Adam Grabowski in der Zeitung: Krynica, 1908, wiedergegeben worden.



habe ich, da sie bei Kranken gar nicht angewendet werden, auch nicht untersucht.

Ich habe die Versuche in den Morgenstunden zwischen 7—9 angestellt gewöhnlich an nüchternen Patienten stets in einem und demselben Badezimmer. Der Blutdruck wurde mit dem Apparat von H. v. Recklinghausen gemessen, indem zunächst der palpatorische und dann zweimal der palpatorische und die Oscillationsdrucke vor dem Bade, am An-

Tabelle I.

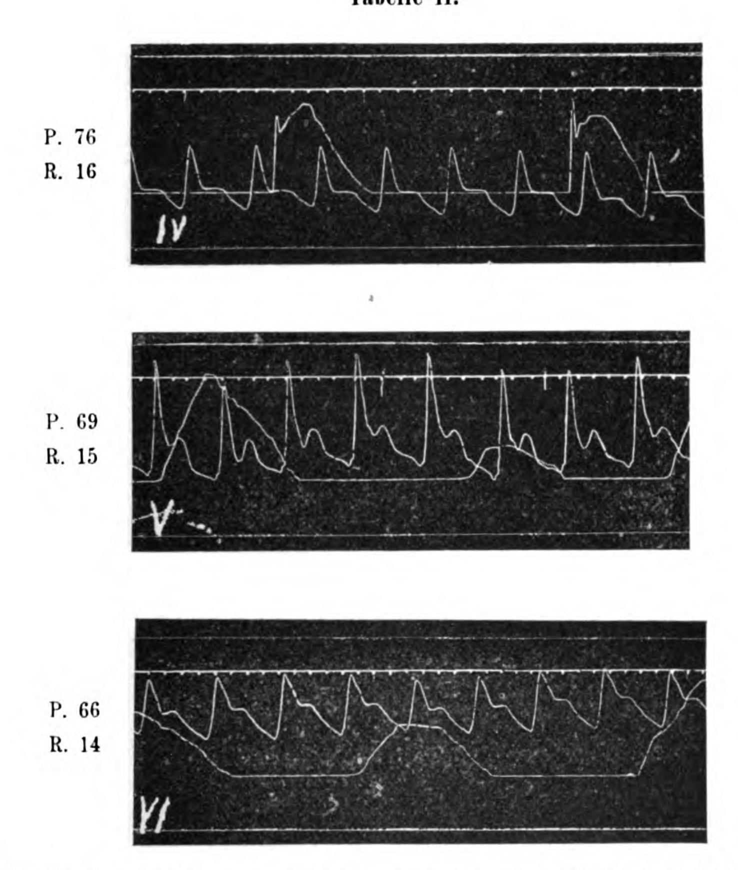


Puls- und Respirationscurven von J. R. vor (I), während (II) und nach (III) dem Wasserbade von 24 ° R. Die Tafel II lässt bemerken eine Vergrösserung der Welle während des Bades, ihr rascheres Ansteigen, ein deutlicheres Hervortreten der systolischen Welle, Tiefstellung der Aortensenkung, Verstärkung der dikrotischen und der Elevationswellen.

fang, während und nach dem Bade bestimmt wurden, mitunter noch einmal eine Zeit nach dem Bade. Gleichzeitig wurde vor, während und nach dem Bade die Puls- und Athmungscurve mit dem Jaquet'schen Polygraphen aufgenommen. Die Badezeit betrug 10—15 Minuten je nach der Dauer der Versuche. Aus den Messungsergebnissen des Blutdruckes wurde eine Durchschnittszahl für jede Messung ermittelt, die Polygraphencurven dienten zur Bestimmung der Puls- und Athmungsfrequenz.

Das Mineralbad erzeugt immer ohne Unterschied der Temperaturen sowohl bei 24°, 27°, wie bei 30° R. eine deutliche Röthung der Haut unter der Einwirkung der an der Hautoberfläche haftenden Bläschen von Kohlensäureanhydrid. Im wärmeren Bade ist diese Röthung stärker. Sie wird schon deutlich nach wenigen Minuten und nimmt bis zum Ende des Bades an Intensität zu. Sie hält eine Zeit lang nach dem Bade noch an, später ziehen sich die Hautgefässe zusammen und die Ober-

Tabelle II.



Puls- und Respirationscurven von T. S., 28 J. vor (I), während (II) und nach (III) einem Wasserbade von 27° R. Die Verhältnisse sind mit der Tabelle IV analog. Der Grössenunterschied der Curven ist beträchtlicher.

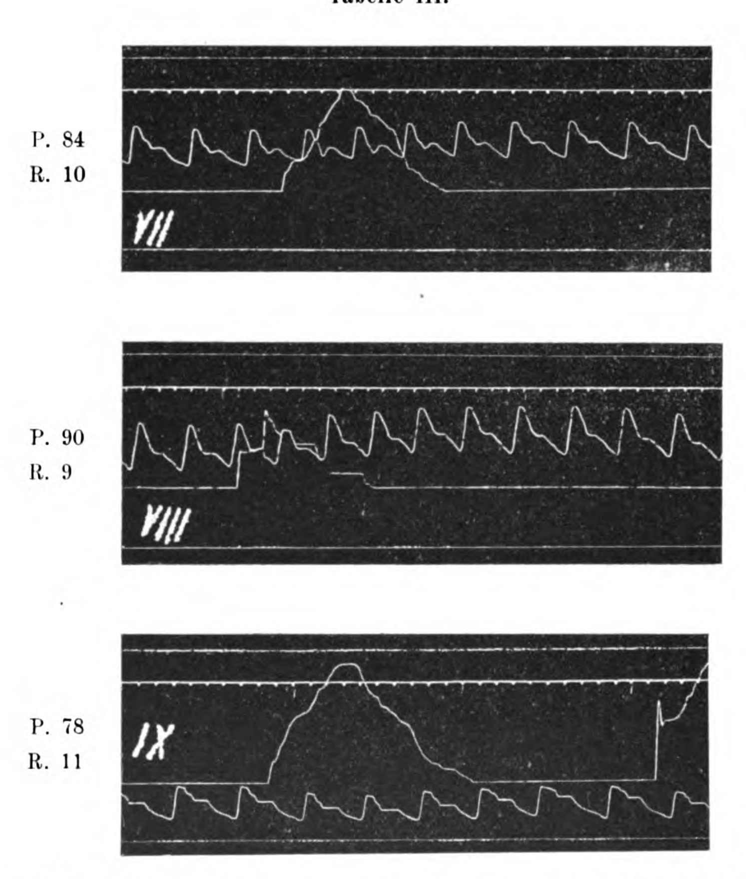
fläche gewinnt seine normale Farbe wieder. Im Wasserbade tritt eine schwache kaum sichtbare Röthung erst bei 30° R. auf, bei 24° und 27° R. ist die Haut blass in Folge einer Contraction der peripheren Gefässe.

Mein Vater, Dr. Boleslaus Skórczewski, hat am Kaninchenohr und an der Froschzunge eine unter der Einwirkung des CO_2-Stromes entstehende Dilatation der Arterialgefässe und Contraction der Venenstämme festgestellt mit einer dadurch erzeugten Beschleunigung der Cir-

culation des Blutes. Diese Versuche illustriren die Einwirkung dieses Gases auf die menschliche Haut. Die Resorptionsfähigkeit derselben wurde in der letzten Zeit von Winternitz betont, welcher ihr eine grosse Wichtigkeit beilegt.

Eine der ersten Bedingungen, welche zur Erzielung von sicheren Ergebnissen bei Druckbestimmungen nothwendig sind, ist die Ausführung der Messungen bei stets derselben Körperlage der Versuchsperson.

Tabelle III.



Puls- und Respirationscurven von S. L., 25 J. vor (VII), während (VIII) und nach (IX) dem 30° R. Mineralbade den Tabellen I und II ähnlich.

Die Messungen wurden vor und nach dem Bade nach der Vorschrift von H. v. Recklinghausen an sitzenden Personen ausgeführt, im Bade aber nothwendiger Weise in halbliegender Lage und bei wechselnder Stellung der Hand in Bezug auf den Körper. Deswegen müssen wir entsprechende Correctionen einführen, welche durch Druckmessungen vor und nach dem Betreten der leeren Wanne und später nach dem Verlassen derselben erhalten wurden.

Mit auf diese Weise erhaltenen Correctionswerthen sind die entsprechenden Versuche vervollständigt worden; ich habe sie in der Ueberschrift der Tabelle angegeben und von den als Durchschnittszahl für jedes Bad erzielten Werthen subtrahirt.

Die Zusammenstellung der Daten führt uns zu dem Ergebniss, dass der Einfluss des Bades auf den palpatorischen Druck sich folgendermaassen darstellt: Beim Wasserbade von 24° R. wurde nach Einführung der Correction 6 mal eine Blutdrucksteigerung und 4 mal eine Herabsetzung festgestellt, während in einem genau so temperirten Mineralbade 3 mal der Blutdruck gesteigert und 7 mal herabgesetzt war. Nach dem Bade, wo die Zahlen sicherer sind, weil hier keine Correction eintreten muss, haben wir in der einen Hälfte der Fälle eine Steigerung, in der anderen eine Herabsetzung des Druckes. Die Durchschnittszahlen während des Bades betragen für die Wasserbäder —2,5 cm Wassersäule, für die Mineralbäder —2,9 cm, nach dem Bade —0,7 und +3,0 cm Wassersäule.

Unter der Einwirkung von Wasserbädern von 27° R. habe ich 3 mal eine Steigerung und 6 mal eine Herabsetzung des Druckes beobachtet; einmal trat keine Veränderung ein. Für die Gasbäder wurde die Relation 3 : 7 beibehalten; nach den Wasserbädern war der Druck 5 mal, nach den Gasbädern 7 mal gesteigert. Die Durchschnittswerthe bei der Badetemperatur von 27° R. betragen für die Wasserbäder —3,2, für die Gasbäder —4,7, nach dem Bade —0,9 und —2,6.

Was schliesslich die Bäder von 30° R. anbetrifft, so habe ich bei 19 Versuchen eine starke Abnahme des palpatorischen Druckes während des Bades gefunden. Nur einmal fehlte eine solche im Mineralbade. Nach dem Bade habe ich für Wasserbäder 3 mal, für Gasbäder 2 mal eine Drucksteigerung notirt. Die Mittelwerthe betragen während dieser Bäder —15,7 und —15,3; nach den Bädern —1,7 und —8,2. Hier besteht ein Unterschied für die Mineralbäder, welcher vielleicht von der stärkeren Hautgefässdilatation abhängig ist.

Bei den Druckmessungen konnte man auch als inconstantes Symptom eine vorübergehende absolute Drucksteigerung beobachten. Ich habe sie gefunden 5 mal am Anfang des Mineralbades von 24° R., 4 mal beim Wasserbade von derselben Temperatur, 2 mal beim Mineralbad von 27° R., 3 mal beim Wasserbad von 27° R., 2 mal beim 30° R. Mineralbad, 1 mal beim Wasserbad von 30° R.

So hat die Untersuchung des Palpationsdruckes unter der Wirkung dieser beiden Bädertypen keine durchgreifenden Unterschiede zu Tage gefördert. Aehnlich konnte man nicht nachweisen, dass die Gasbäder eine deutlich stärkere blutdrucksteigernde Wirkung ausübten, als die Wasserbäder.

Dafür liessen sich gewisse Unterschiede bemerken bei der Untersuchung des diastolischen Druckes während der Gas- und Wasserbäder. Für die Wasserbäder von 24°, 27° und 30° betrug die Blutdrucksenkung 7,0, 4,0, 12,0 für die Mineralbäder 6,9, 3,4, 6,8. Diese Erscheinung tritt noch deutlicher hervor in den weiter unten besprochenen Versuchen; wir werden noch einmal darauf zurückkommen, um die geringere Senkung des diastolischen Druckes bei Gasbädern noch einmal hervorzuheben.



Der systolische Oscillationsdruck geht Hand in Hand mit dem palpatorischen und giebt nahezu identische Ergebnisse; da er sich aber nicht bestimmen lässt mit der gleichen Präcision wie die palpatorische Methode, will ich an dieser Stelle nicht näher auf die Besprechung der erhaltenen Zahlen eingehen und verweise diejenigen, welche sich für eine Zusammenstellung interessiren, auf das tabellarische Material.

Die Messungen, welche 10 bis 30 Minuten nach dem Bade aufgenommen waren, zeigten ebenfalls keine namhafte Steigerung des Palpationsdruckes. Sie waren 6 mal nach dem Wasserbade und 11 mal nach dem Mineralbade ausgeführt. Die mittlere Druckzunahme bei den Letzteren betrug 3,6 cm bei 24°, die mittlere Druckabnahme bei 30° R. 0,8 cm. Nach Wasserbädern wurden die Werthe von +0,5 und —10,6 gefunden. Nach 4 Wasserbädern habe ich eine Herabsetzung erhalten, 1 mal war Drucksteigerung, 1 mal keine Druckveränderung vorhanden. Nach 6 Gasbädern habe ich eine Herabsetzung, nach 5 eine Steigerung des Druckes festgestellt.

Die Zusammenstellung der Puls- und Athmungsfrequenzzahlen vor, während und nach dem Bade ergiebt eine constante Abnahme der Pulsfrequenz bei 24° R. Badetemperatur, welche während des Bades auftritt und nach dem Bade am stärksten wird, so dass sie sowohl bei Gas- wie bei Wasserbädern die Zahl von 7—8 pro Minute erreicht: bei 27° R. beträgt diese Zahl 4—6 und die Mittelwerthe für Gasbäder etwas höher sind als für Wasserbäder. Bei 30° R. Badetemperatur konnte ich im Wasserbade keine Pulsfrequenzabnahme feststellen, dafür aber trat bei CO_2-Bädern sogar geringe Zunahme ein, ungefähr von zwei Schlägen pro Minute, und nach dem Bade eine geringe Abnahme von 1—2 Pulsschlägen.

Was nun die Pulsbeschaffenheit anbetrifft, konnte ich sowohl bei Wasser- wie bei Mineralbädern von 30° R. eine Zunahme der Grösse der Welle feststellen. Der Puls wurde hoch und weich. An den hier reproducirten Pulscurven (mit Erklärungen versehen) lassen sich folgende Unterschiede nachweisen. Die im Bade aufgenommene Pulscurve unterscheidet sich von dem vor und nach dem Bade aufgenommenen Pulse durch eine deutlicher ausgesprochene systolische Welle, durch einen weiteren Anstieg des ascendirenden Abschnittes, durch tiefer liegende Aortensenkung, durch deutliche Zunahme der dikrotischen Welle, sowie namentlich nach kühlen Bädern der Elasticitätswellen. Der Zuwachs der Pulshöhe ist am grössten bei kühlen Bädern (im Zusammenhang mit der Abnahme der Pulsfrequenz). Die Tiefstellung der Aortensenkung bei Bädern von 30° R. im Zusammenhange mit der Druckherabsetzung in der Arterie. Zwischen den im Gas- und Wasserbade aufgenommenen Pulscurven konnte ich keine Unterschiede nachweisen.

Bei der Betrachtung der Pulscurven muss man stets im Auge behalten, dass hier ebenfalls die Lagerung der Hand in Bezug auf den Körper, die Körperhaltung und der Niveauunterschied zwischen dem Herzen und der Stelle der Pulsaufnahme einen merklichen Einfluss auf die Gestalt und die Beschaffenheit der Pulscurve ausübt. So sollte man z. B. vorwiegend auf die Rechnung der Beobachtungsfehler die Tief-



stellung der Aortensenkung und den Zuwachs der dikrotischen Welle setzen. Ich habe Versuche an Herzkranken angestellt, in welchen ich diese Fehler zu beseitigen suchte.

Gelegentlich der Einwirkung der Bäder auf den Kreislauf müssen wir noch die von Lehmann festgestellte Zunahme der Harnausscheidung erwähnen, welche sowohl nach Mineral- wie nach Gasbädern vorkommt und gegen 70 pCt. beträgt (bei wärmeren Bädern etwas weniger, als bei niedrigen Temperaturen). Diese Erscheinung wirft ein gewisses Licht auf die Circulationsverhältnisse in den inneren Organen.

Nach Winternitz soll die Athmungscapacität während des Gasbades bedeutend zunehmen und zwar um 1 Liter pro Minute. Sommer betont die Verlängerung der Inspiration, während Grote und Reissner festgestellt haben, dass dabei die untere Lungengrenze um 1—3 cm tiefer steht, wodurch gleichzeitig die absolute Herzdämpfung verkleinert und der Herzspitzenstoss nach unten verschoben erscheint (Groedel II und Groedel III). Die Athmungszahl soll nach Stifler nach unbedeutender Zunahme am Anfang sowohl im Wasserbade, wie im Mineralbade später geringer werden um nach dem Bade zur Norm zurückzukehren. In den beigegebenen Tabellen lässt sich keine eindeutige Einwirkung des Bades auf die Athmungszahl feststellen, es kann sowohl eine Beschleunigung als eine Verlangsamung der Athmung eintreten. Die Durchschnittszahlen weisen Unterschiede auf, welche nicht mehr als 2 Schläge pro Minute im Sinne der Frequenzabnahme während und nach dem Bade ausmachen.

Die Bestimmung der Herzdämpfung und eine darauf begründete Schätzung der Wirkung der Bäder auf das Herz können keine Bedeutung haben in Folge der Verschiebbarkeit der Lungengrenzen. Nur die Orthodiagraphie könnte gewisse Ergebnisse liefern, obgleich vorläufig noch die Untersuchungen von Selig (Berliner klin. Wochenschr. No. 22, 1909) schwankende Resultate aufweisen.

Zur weiteren Abschätzung der Wirkung von Gasbädern habe ich Versuche angestellt, welche die Tabellen IV und V enthalten. Die Tabelle IV giebt die Ergebnisse der Messungen von 10 Experimenten wieder, welche an 7 gesunden Personen im Gasbade ausgeführt waren von 30 Minuten Dauer bei 27° R. Wärme. Wir sehen neunmal eine absolute Herabsetzung des palpatorischen Druckes und bloss einmal eine geringe Zunahme. Man könnte daraus den Schluss ziehen, dass eine länger dauernde die Hautgefässe erweiternde Bäderwirkung eine stärkere Druckherabsetzung erzeugt, wenn wir die hier erzielten Ergebnisse mit den durch ein Bad von 10 Minuten und 27° R. hervorgerufenen vergleichen. Dieselbe Beziehung bleibt beibehalten nach dem Bade: 8 mal ist der Druck herabgesetzt, 1 mal gesteigert, 1 mal unverändert. Der absolute diastolische Druck wird durchschnittlich gar nicht herabgesetzt, nach dem Bade etwa um 1 cm. Hier tritt noch deutlicher die Disproportionalität zu Tage in der Herabsetzung von palpatorischem und diastolischem Druck, was, wie ich schon oben bemerkt habe, den typischen Unterschied zwischen den beiden Arten von Bädern darstellt. Die Pulszahl sinkt in den Versuchen der Tabelle IV bis zu 13 Schlägen nach dem Bade.



Tabelle IV.

		Palpator. Blutdruckmessung	Diastol. oscill. Blutdruckmessung	Systol. oscill. Blutdruckmessung	Pulsfrequenz	Athemzahl
K. S., 16 J.	Vor dem Bade	130	90	145	82	20
	Während des Bades	115	88	137	78	26
	Am Ende des Bades	113	90	124	80	26
	Nach dem Bade	121	97	131	78	32
S. C., 18 J.	Vor dem Bade	160	98	180	76	26
	Während des Bades	130	70	150	80	22
	Am Ende des Bades	120	75	140	64	18
	Nach dem Bade	153	100	160	62	22
J. L., 19 J.	Vor dem Bade	140	100	160	82	23
	Während des Bades	126	90	132	76	22
	Am Ende des Bades	117	90	128	74	22
	Nach dem Bade	129	90	145	68	20
J. L., 19 J.	Vor dem Bade	135	90	150	80	24
	Während des Bades	120	80	135	82	25
	Am Ende des Bades	121	78	130	74	21
	Nach dem Bade	140	100	140	72	25
S. L., 25 J.	Vor dem Bade	140	90	160	82	11
	Während des Bades	130	80	140	80	12
	Am Ende des Bades	125	78	140	78	11
	Nach dem Bade	140	90	160	72	10
S. L., 25 J.	Vor dem Bade	152	100	190	100	14
	Während des Bades	128	100	140	90	14
	Am Ende des Bades	127	93	138	78	11
	Nach dem Bade	138	100	163	82	12
T. S., 28 J.	Vor dem Bade	138	88	160	74	19
	Während des Bades	130	90	145	62	18
	Am Ende des Bades	130	88	?	60	20
	Nach dem Bade	130	75	?	64	16
T. S., 28 J.	Vor dem Bade	137	95	150	74	18
	Während des Bades	118	80	130	68	17
	Am Ende des Bades	120	80	125	64	16
	Nach dem Bade	130	?	?	62	16
S. S., 29 J.	Vor dem Bade	135	90	140	80	24
	Während des Bades	124	75	138	72	24
	Am Ende des Bades	111	80	128	70	20
	Nach dem Bade	123	85	135	60	21
K. B., 49 J.	Vor dem Bade	151	99	160	72	22
	Während des Bades	123	84	140	74	20
	Am Ende des Bades	123	81	130	64	20
	Nach dem Bade	147	95	160	62	20
Mittel	Vor dem Bade	142	93	160	80	20
	Während des Bades	123	84	139	76	20
	Am Ende des Bades	121	83	131	71	19
	Nach dem Bade	135	93	149	68	19
Differenz	Vor dem Bade	—	—	—	—	—
	Während des Bades	— 19	— 9	— 21	— 4	+ 0
	Am Ende des Bades	— 21	— 10	— 29	— 9	— 1
	Nach dem Bade	— 7	+ 0	— 11	— 12	— 1
Differenz nach Correctur	Während des Bades	— 7	+ 0	— 10	—	—
	Am Ende des Bades	— 9	— 1	— 18	—	—

Blutdruckmessungen, Puls- und Athem-Frequenz in 27° R. Mineralbäder von 30 Minuten Dauer. Die Correctur während des Bades zählt 12, 9 und 11 für verschiedene Blutdruckmessungen.

In der folgenden Tabelle V sind wieder 10 Bäderversuche zusammengestellt, zu welchen man das Mineralwasser 24 Stunden vorher in die Wanne eingelassen hat, um den Ueberschuss an CO_2 entweichen zu lassen. Die Wärme 27° R., die Dauer 10—15 Minuten. Hier haben wir nur bei 2 Personen eine absolute Zunahme, bei 8 Abnahme des palpatorischen Druckes während des Bades beobachtet; die Abnahme ist verhältnissmässig stark und beträgt im Mittel — 9 cm. Dafür habe ich bei sechs Personen nach dem Bade eine Blutdrucksteigerung nachweisen können. Der diastolische Druck verhält sich hier anders als auf Tabelle IV. Wir constatirten hier eine Abnahme wie für den palpatorischen Druck. Die Pulszahl sinkt bis auf 13 Schläge nach dem Bade, die Athmungszahl sinkt ein wenig.

Die in den Tabellen IV und V enthaltenen Ergebnisse liefern Beweise gegen eine specifische hypersthenische Gasbäderwirkung und heben den deutlichen Unterschied im Verhalten des diastolischen Druckes in Bädern hervor, welche viel CO_2 enthalten, und solchen, die schon den grössten Theil dieses Anhydrids verloren haben. Ich muss noch bemerken, dass im letzteren Fall die Wirkung auf die Gefässerweiterung in der Haut viel geringer ist. Das könnte ebenfalls die niedrigen Werthe des palpatorischen Druckes erklären, welche nach den Bädern in Tabelle IV angegeben sind, namentlich im Vergleich mit Tabelle V vom Anhang. Die hohen Zahlen, welche in den letzten zwei Tabellen die Einwirkung der Bäder auf die Pulsfrequenzabnahme darstellen, sind wahrscheinlich von den hohen Anfangszahlen abhängig. Ich muss bebemerken, dass diese Versuche zwischen 10—12 Uhr vormittags an Arbeitern während einer Arbeitspause ausgeführt waren. Deswegen war ihre Herzaction etwas beschleunigt und es trat unter der Wirkung des Bades eine so bedeutende Abnahme der Pulsfrequenz ein.

Ich verfüge nur über eine kleine Zahl von Versuchen über die Wirkung von niedrig temperirten Gasbädern (20° R.). Ich konnte dabei auch eine Rosafärbung der Haut bemerken, obwohl nicht so deutlich wie bei wärmeren Bädern. Wir sehen diese Wirkung in fünf Versuchen; der Druck war wenig gestiegen, 4 mal während des Bades, 2 mal nach dem Bade.

Das sind meine Versuchsergebnisse.

Ich möchte mich ausdrücklich verwahren gegen eine Verallgemeinerung meiner Versuche auf alle CO_2-haltigen Bäderarten, sowie gegen eine Uebertragung der erzielten Schlüsse auf Menschen mit krankem Circulationsapparate.

Ich fasse meine Ergebnisse an Gesunden noch einmal folgendermaassen zusammen:

1. Hautröthung unter der Wirkung von CO_2 in sämmtlichen Gasbädern; in wärmeren Bädern stärker als in kühleren; nach Entweichung von CO_2 nur schwach.

2. Schwankende Beeinflussung des palpatorischen Druckes bei Bädern von 24 und 27° mit einer gewissen Tendenz zur Herabsetzung. Zunahme des Druckes bei 20° R., Abnahme bei 30° R. Die Wasserbäder verhalten sich ähnlich.

Tabelle V.

		Palpator. Blutdruckmessung	Diastol. oscill. Blutdruckmessung	Systol. oscill. Blutdruckmessung	Pulsfrequenz	Athemzahl
S. C., 18 J.	Vor dem Bade	152	90	180	90	24
	Während des Bades	120	—	—	—	—
	Am Ende des Bades	110	75	130	72	20
	Nach dem Bade	137	93	160	72	22
J. L., 19 J.	Vor dem Bade	137	90	160	82	24
	Während des Bades	—	—	—	—	—
	Am Ende des Bades	113	65	135	84	24
	Nach dem Bade	138	93	145	76	22
A. G., 21 J.	Vor dem Bade	150	95	167	80	12
	Während des Bades	—	—	—	—	—
	Am Ende des Bades	118	70	130	82	16
	Nach dem Bade	140	90	148	73	12
M. B., 21 J.	Vor dem Bade	142	75	160	88	24
	Während des Bades	143	75	150	—	—
	Am Ende des Bades	133	65	140	86	28
	Nach dem Bade	143	80	160	76	22
W. T., 22 J.	Vor dem Bade	150	110	170	92	21
	Während des Bades	—	—	—	—	—
	Am Ende des Bades	128	70	150	84	16
	Nach dem Bade	137	90	145	74	22
A. T., 25 J.	Vor dem Bade	138	90	155	94	20
	Während des Bades	—	—	—	—	—
	Am Ende des Bades	113	70	130	76	15
	Nach dem Bade	140	91	160	74	14
S. Z., 25 J.	Vor dem Bade	135	93	150	94	12
	Während des Bades	130	75	131	—	—
	Am Ende des Bades	129	80	140	72	16
	Nach dem Bade	137	100	155	70	10
O. P., 29 J.	Vor dem Bade	130	103	135	64	18
	Während des Bades	—	—	128	—	—
	Am Ende des Bades	113	80	128	76	14
	Nach dem Bade	140	93	150	66	22
J. R., 33 J.	Vor dem Bade	132	95	150	76	20
	Während des Bades	—	—	—	—	—
	Am Ende des Bades	110	70	110?	76	14
	Nach dem Bade	135	95	150	66	22
B. K., 49 J.	Vor dem Bade	146	100	140	82	22
	Während des Bades	140	100	140	—	—
	Am Ende des Bades	128	90	130	76	18
	Nach dem Bade	139	105	145	72	20
Mittel	Vor dem Bade	141	94	158	84	20
	Während des Bades	133	83	140	—	—
	Am Ende des Bades	120	74	132	77	18
	Nach dem Bade	139	93	151	71	18
Differenz	Vor dem Bade	—	—	—	—	—
	Während des Bades	— 8	— 11	— 18	—	—
	Am Ende des Bades	— 21	— 20	— 26	— 7	— 2
	Nach dem Bade	— 2	— 1	— 7	— 13	— 2
Differenz nach Correctur	Während des Bades	+ 4	— 2	— 7	—	—
	Am Ende des Bades	— 9	— 11	— 15	—	—

Blutdruckmessungen, Puls- und Athem-Frequenz in 24° R. Mineralbäder von 10 Min. Dauer. Das Wasser 24 Stunden vor dem Bade in der Wanne stehen gelassen. Die Correctur während des Bades zählt 12, 9 und 11 für verschiedene Blutdruckmessungen.

3. Dieselben Ergebnisse von Messung des systolischen Oscillationsdruckes.

4. Unverhältnissmässig schwache Herabsetzung des diastolischen Druckes, als specifische Gasbäderwirkung.

5. Herabsetzung der Pulsfrequenz mit Abnahme der Bäderwärme grösser; Zunahme der Pulsfrequenz schon bei 30° R.

6. Wechselndes Verhalten der Athmungsfrequenz gewöhnlich mit verlängertem Inspirium und tieferer Respiration verbunden.

II. Theil.

Dank dem Entgegenkommen des Herrn Prof. Dr. Jaworski, Directors der medicinischen Klinik der Jagellonischen Universität in Krakau, wurde mir das klinische Krankenmaterial zur Verfügung gestellt. Ich habe meine Versuche an Herzkranken angestellt, indem ich alle klinischen Herzfehlerformen berücksichtigte. Mein Hauptziel, das ich erstrebte, war dabei ebenfalls die Beantwortung der Frage, ob das Kohlensäurebad eine hypersthenische Wirkung auf die peripheren Gefässe ausübt und ob es die Herzarbeit vermehrt. Erst an zweiter Stelle und gewissermaassen nebensächlich wird die klinische Seite der Experimente behandelt und die Krankengeschichten und die therapeutischen Ergebnisse des Bades angeführt.

Ich war genöthigt, mich künstlicher Bäder zu bedienen; in Anbetracht der früheren Experimente mit Wasserbädern und natürlichen Mineralbädern kann das keineswegs die Ergebnisse beeinträchtigen; im Gegentheil wird dadurch nur die Zahl der angewandten Mittel vermehrt. Die Bäder sind in der Mehrzahl der Fälle hergestellt worden durch Sättigung des kalten Leitungswassers mit Kohlensäureanhydrid mittelst des Apparates „Non plus ultra" (kostenfrei geliefert durch die Firma Max Peschke, Wien) und durch nachträgliche Erwärmung desselben. Ich will an dieser Stelle das tadellose Functioniren des genannten Apparates hervorheben, sowie den relativ hohen mit ihm erzielten Sättigungsgrad des Wassers. Ausserdem habe ich künstliche Bäder erzeugt durch Zusatz von entsprechenden Pulvern, Tabletten und Lösungen hergestellt duuch die Fabrik „Tlen" durch Dr. Sedlitzky, in Gestalt der Formicabäder von Lebram u. s. w.

Bei der Anstellung von Experimenten habe ich gewisse Modificationen eingeführt, um einen möglichst hohen Grad von Sicherheit zu erzielen. Vor allen Dingen habe ich keine Correction während des Bades eingeführt: um nicht genöthigt zu sein, die Blutdruckerniedrigung während des Bades, welche durch den Uebergang aus der sitzenden in die halbliegende Lagerung des Körpers und durch die Niveaudifferenz zwischen dem untersuchten Puls und dem Herzen erzeugt wird, auf die Rechnung der Wirkung des Bades zurückzuführen, sind Sessel von entsprechender Höhe in die Badewanne eingestellt worden; dadurch kam der untersuchte Puls auf das Niveau des Herzens; weiter habe ich anstatt der Messung vor und nach dem Bade in sitzender Haltung am Tisch eine Blutdruckbestimmung in halbliegender Lage in der leeren Badewanne eingeführt.



Dadurch habe ich alle Einwände zu umgehen gesucht, welche die Einführung der Correction treffen könnte.

Die Experimente bestanden in Bestimmung des Blutdrucks mit dem Apparat von H. Recklinghausen und zwar stets des palpatorischen sowie des systolischen und diastolischen oscillatorischen Druckes, weiter in der Messung der Puls- und Athmungsfrequenz, sowie in der Aufnahme von Puls- und Athmungscurven mit dem Polygraphen von Jaquet. Um die eventuellen Einwände der Gegner von Metallmanometern zu entkräften, stellte ich neben dem Recklinghausen'schen ein Quecksilbermanometer auf und bestimmte mit ihm den palpatorischen Druck nach Art des Apparates von Riva-Rocci für Blutdruckbestimmung. Endlich habe ich eine Reihe von Experimenten angestellt, wo die Blutdruckmessungen graphisch zur Aufnahme gelangten mit dem Turgotonometer von Strauss; dadurch ist eine von persönlicher Suggestion freie Methode der Schätzung der Ergebnisse erzielt worden.

Um endlich die klinischen Symptome festzustellen, habe ich hin und wieder, aber nicht in jedem Bade, die Herz- und Lungengrenzen bestimmt, den Spitzenstoss und die Pulsbeschaffenheit beobachtet und Cardiogramme aufgenommen, indem ich sorgfältig jede Bewegung des übertragenden Apparates zu vermeiden suchte.

Indem ich nun zur ausführlichen Besprechung meiner Experimente übergehe, will ich sie in zwei Gruppen eintheilen. Die erste umfasst 80 Versuche, wo der Blutdruck mit dem Sphygmomanometer von Recklinghausen und mit dem Quecksilbermanometer bestimmt und die Puls- und Athmungszahl berechnet wurde. Es kamen zur Anwendung Bäder von 10 Minuten Dauer von der Temperatur 23°, 24°, 25°, 26°, 27°, 28°, 29°, 30° (für jede Temperatur 10 Versuche). Ich bin gezwungen, von diesen Experimenten nur eine Tabelle der mittleren Werthe zu geben, da sonst die ausführlichen Tabellen zu viel Raum in Anspruch nehmen würden. Wie wir aus der Tabelle leicht ersehen, differiren die Ergebnisse der Messung mit dem Apparat von Recklinghausen nur wenig von den bei gesunden Menschen gefundenen Werthen. Wir finden hier ebenfalls gegen das Ende des Bades eine geringe Herabsetzung des mittleren Druckes für die Badetemperaturen von 23° bis 30°, sowie des palpatorischen Druckes, und zwar im Betrage von + 0,6, — 2, — 1,9, — 6,7, — 3, — 6,7, — 12,9, — 13,3. Das Bad von 23° R. steigert ein wenig den Druck; von 28° bis 30° nimmt die Herabsetzung zu. Der diastolische Druck giebt geringere Unterschiede als der palpatorische: zwischen 28° bis 30° R. geht die Herabsetzung bis 7 cm Wassersäule. Der systolische Oscillationsdruck verhält sich ganz ähnlich wie der palpatorische. Was die Ergebnisse der Messung des palpatorischen Druckes mit dem Quecksilbermanometer anbetrifft, so waren die Werthe zwischen 23° bis 30° R. sehr ähnlich mit den obengenannten (— 2,4, — 2,9, — 7,2, — 9,3, — 2,9, — 3,6, — 13,6, — 8,9 mm Quecksilbersäule). Da ich hier die Originalwerthe nicht anführe, so muss ich für jede Temperatur die Zahl der festgestellten Steigerungen und Herabsetzungen des Druckes angeben. Die Zahlen beziehen sich auf den Palpationsdruck. Bei 23° war 4 mal eine Steigerung und 4 mal eine Herabsetzung



vorhanden; 2 mal blieb der Druck unverändert. Bei 24°: Steigerung 5 mal, Herabsetzung 4 mal, unverändert 1 mal. Bei 25°: 5 mal Herabsetzung, 3 mal Steigerung, 2 mal unverändert. Bei 26°: 9 mal Herabsetzung, 1 mal unverändert. Bei 27°: 2 mal Steigerung, 5 mal Herabsetzung, 3 mal unverändert. Bei 28°: 7 mal Herabsetzung, 3 mal unverändert. Bei 29°: 9 mal Herabsetzung, 1 mal unverändert. Bei 30°: 1 mal Steigerung, 8 mal Herabsetzung, 1 mal unverändert. Aus diesen Zahlen lässt sich leicht der Schluss ableiten, dass die herabsetzende Wirkung hier durch die zunehmende Badewärme ausgeübt wird und dass die bei niedrigeren Temperaturen festgestellten Steigerungen des Druckes nicht mit der specifischen Wirkung des Kohlensäureanhydrids zusammenhängen, sondern mit der Temperatur des Bades, welche unter der indifferenten steht.

Nach dem Bade betragen die mittleren Werthe von 20 bis 30° R.: + 3,8; 0; 0; — 1; + 0,7; — 3,4; — 6; — 6,3 für den palpatorischen Druck. Für den diastolischen Oscillationsdruck übersteigen die Differenzen nicht 3 cm Wassersäule; für den systolischen Oscillationsdruck verhalten sie sich ähnlich wie für den palpatorischen. Endlich giebt der palpatorische Druck gemessen mit dem Quecksilbermanometer folgende Werthe zwischen 23—30° R.: + 3,6; + 1,3; — 3,6; — 0,4; — 1,1; + 0,7; — 3,7; — 8,4 mm Quecksilbersäule. Die Ergebnisse bei einzelnen Bädern gestalten sich folgendermaassen: bei 23°: 7 Steigerung, 2 Herabsetzung, 1 unverändert bei Anwendung des Recklinghausen'schen Manometers und 6 Steigerung, 2 Herabsetzung, 2 unverändert mit dem Qnecksilbermanometer. Bei 24° R.: 3 Steigerung, 4 Herabsetzung, 1 unverändert. (Mit dem Quecksilbermanometer 6 Steigerung, 3 Herabsetzung, 1 unverändert.) Bei 25°: 3 Steigerung, 3 Herabsetzung, 4 unverändert. Bei 26°: 3 Steigerung, 4 Herabsetzung, 3 unverändert. Bei 27°: 2 Steigerung, 2 Herabsetzung, 6 unverändert. Bei 28°: 2 Steigerung, 5 Herabsetzung, 3 unverändert. Bei 29°: 1 Steigerung, 7 Herabsetzung, 2 unverändert. Bei 30°: 2 Steigerung, 6 Herabsetzung, 2 unverändert. Es erhellt aus dieser Zusammenstellung, dass das kühlere Bad eine geringe Blutdruckzunahme zu hinterlassen pflegt, während das wärmere eine geringe Abnahme hinterlässt, wie ich es schon im ersten Theile meiner Arbeit an gesunden Menschen festgestellt hatte. Zur Vervollständigung des Bildes meiner Blutdruckmessungen muss ich noch die Zahl der von mir beobachteten sich zu Beginn des Bades vorübergehend einstellenden Steigerungen des palpatorischen Blutdruckes anführen. Bei 23° habe ich bei 4 Beobachtungen niemals eine vorübergehende Steigerung gefunden, bei 24° und 28° auf 5 Beobachtungen 1 mal, bei 25° auf 8 Beobachtungen 3 mal, bei 26° auf 6 Beobachtungen 2 mal, bei 27° und 29° auf 4 Beobachtungen 1 mal, bei 30° auf 5 Beobachtungen 2 mal; das macht zusammen auf 41 Beobachtungen 11 vorübergehende Blutdrucksteigerungen ohne deutlichen Einfluss der Wärmeunterschiede des Bades.

Um nicht wieder auf die Frage des Verhaltens des Blutdruckes in der ersten Gruppe von Experimenten vor der Besprechung der weiteren Beobachtungen zurückzukommen, werde ich hier die Ergebnisse der zweiten Gruppe anführen, welche aus 30 Bädern besteht, und zwar aus



Tabelle VI.

Temperatur des Bades	Palpationsdruck			Diastolischer oscill. Druck			Systolischer oscill. Druck			Palpationsdruck nach Riva Rocci			Pulszahl			Athmungsfrequenz		
° R.	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade
23	150	150,6	153,8	75,5	73,5	75,5	163	159,8	166	113	110,6	116,6	72,3	69,8	73,6	18,9	20,4	19,2
24	146	144	146	83	83	84,5	156,5	154,6	153,8	109	106,1	110,3	84,8	83,1	85,8	20,3	20,3	20,4
25	146,5	144,6	146,5	84	82,5	85,5	156,5	157,2	156,7	112,9	105,7	109,3	81,7	81,7	81,7	19,1	20,4	20
26	143	136,3	142	90,5	86,5	91,3	151,6	144	150,6	117,7	102,4	111,3	89,6	90,1	83	22,5	19,3	19,5
27	148,5	145,5	149,2	81,5	73,7	80,8	157,5	154,9	156	110,9	108	109,8	77,4	75,2	72,8	20	20,2	20,6
28	149,1	142,8	145,7	90,5	88,5	91,5	161	159,5	158,5	113	109,4	113,7	74,6	81,8	87,2	19,1	18,1	17,7
29	145,6	132,7	139,6	84,5	79,5	88,5	159,4	149,4	151,1	115,7	102,1	112	85,2	92,8	90	20,5	21,6	22,3
30	161,3	148	155	86,8	80,6	83,5	183,3	170,5	173,5	121,2	112,3	112,8	79,8	87,8	79,4	18,5	19,4	18,4

Zusammenstellung von 80 Experimenten mit künstlichen CO_2-Bädern von der Temperatur 23° bis 30° R (je 10 Versuche von jedem Grad).

20 bei 28° R. und 10 bei 30° R. Ich habe hier die Blutdruckcurve und die Pulscompression mit dem Turgotonographen von Strauss aufgenommen, ähnlich wie in den obengenannten Experimenten; zwecks grösserer Präcision wurden die Curven zweimal aufgenommen, sowohl vor, wie während und nach dem Bade. Dann wurde die Berechnung vorgenommen, die Tabelle VII und VIII enthält. Die gleichzeitig aufgenommenen Cardiogramme werde ich später besonders besprechen. Ich gebe hier die Ergebnisse der einzelnen Messungen wieder, um darzustellen, dass zwei unmittelbar nach einander folgende Messungen oft ziemlich differirende Ergebnisse gaben, was sich nicht allein durch die Zeit erklären lässt, auf welche im Laufe der Blutdrucksenkung die erste Curvenaufnahme entfällt (bei langsamem Puls könnte der Unterschied kaum 2,3 mm übersteigen), sondern auch an der mangelhaften Empfindlichkeit des Apparates. Es unterliegt keinem Zweifel, dass Apparate, welche den Puls durch Compression der ganzen Carpalgegend übertragen, sich garnicht vergleichen lassen mit denjenigen, wo durch eine leichte Pelotte die Arterie allein comprimirt wird. Anders wüsste ich mir nicht die relativ geringere Druckherabsetzung zu erklären, welche ich in diesen Versuchen erhalten habe gegenüber den Messungsergebnissen der ersten Gruppe.

Wenn wir nun die Messungsergebnisse bei 28° ins Auge fassen, ersehen wir sofort, dass die ersten 10 Versuche ganz ähnliche Resultate ergeben mit denen, welche früher erhalten worden sind; wir haben am Ende des Bades + 12; + 2,5; — 7; — 17; — 5; — 5,5; — 4; + 1; + 0,5; — 2; durchschnittlich — 2,3 mm Quecksilbersäule Herabsetzung bekommen, nach dem Bade + 6,5; + 1; — 13; + 6; — 16; — 0,5; — 17; — 1,5; — 19,5; durchschnittlich — 4; das sind Zahlen, welche beinahe mit den oben erhaltenen übereinstimmen, obwohl sie etwas kleiner sind. Dafür aber verhalten sich die Versuche 10—20 ganz bestimmt anders. Wir wollen sie aber jetzt aus der Besprechung eliminiren und erst später auf sie eingehen, wenn von der Individualisirung der Fälle die Rede sein wird; die Versuche 11—14 betreffen nämlich einen Kranken mit chronischer Nierenentzündung und 15—20 einen, welcher neben Affection der Aortaklappen noch atheromatöse Veränderungen in der Aorta und in dem peripheren Circulationsapparate hatte. Ich halte es für leicht erklärlich, wenn wir aus der Besprechung der Druckwirkung bei Herzkranken mit gesundem peripheren Apparate Versuche anschliessen, welche an Herzkranken mit afficirtem peripheren Apparat angestellt worden sind, sowie diejenigen, wo das Bad seine Wirkung auf in Folge von Nierenerkrankung abnorm gesteigerten Druck ausübte. Aehnlich schliesse ich von der Besprechung aus die Versuche der Tabelle VIII, welche dieselben Kranken betreffen und die Zahlen 8—10 tragen. 7 Versuche an Herzkranken mit gesundem peripheren Apparate haben nicht die erwartete Herabsetzung des Druckes ergeben; die Resultate sind hier schwankend: 4 mal ist eine geringe Steigerung (+ 5,5; + 2; + 0,5; + 5,5), 3 mal eine Herabsetzung (— 6; — 1; — 7) am Ende des Bades vorhanden; ein wenig besser sind die Druckherabsetzungen nach dem Bade ausgesprochen. Ich möchte diese Ergebnisse wegen ihrer spärlichen

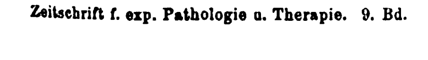



Tabelle VII.

Laufende No.	Name der Versuchs-person	Tag des Bades	Systolischer Druck			Diastolischer Druck		
			vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade	vor dem Bade	am Ende des Bades	nach dem Bade
1	J. R.	29. 4.	91	105	—	66	70	—
			96	106	—	63	74	—
2	„	28. 4.	84	87	89	—	—	—
			64	66	72	—	—	—
3	R. K.	29. 4.	112	105	113	56	64	73
4	S. M.	29. 4.	108	91	95	85	65	?
5	„	3. 5.	90	85	96	—	—	—
6	„	9. 5.	89	84	72	73	48	54
			86	80	71	—	55	50
7	„	30. 4.	98	97	104	74	71	69
			104	97	97	85	68	60
8	A. C.	28. 4.	113	114	96	60	49	42
9	„	6. 5.	113	110	110	40	51	48
			115	119	115	40	47	43
10	„	30. 4.	—	130	113	45	52	51
			134	134	116	43	56	54
11	J. M.	29. 4.	208	180	194	178	147	173
12	„	2. 5.	201	209	184	108	137	89
			176	217	204	109	143	130
13	„	3. 5.	170	190	175	153	118	—
			171	164	175	103	115	—
14	„	6. 5.	186	175	158	—	106	96
			191	169	159	105	107	96
15	K.	28. 4.	103	129	125	42	40	39
16	„	30. 4.	147	149	121	—	44	33
			123	148	126	—	36	33
17	„	2. 5.	126	145	132	32	?	37
			—	149	131	?	41	?
18	„	4. 5.	107	127	121	?	?	?
			121	127	114	31	41	23
19	„	7. 5.	115	136	119	36	50	32
			111	139	123	—	—	34
20	„	9. 5.	133	137	103	—	46	36
			122	135	148	40	—	—

Die Ergebnisse von 20 Experimenten der graphischen Messung des Blutdrucks mittels des Strauss'schen Turgo-Tonographen bei der Temperatur des Bades von 28° R.

Zahl als nicht ausreichend betrachten, um die für mich feststehende Thatsache zu erschüttern, dass ein Bad von 30° eine den Blutdruck herabsetzende Wirkung ausübt. Uebrigens haben diese Versuche auch eine herabsetzende Tendenz, obwohl sie nicht deutlich ausgesprochen ist. Der

diastolische Druck wird meiner Ansicht nach nach dieser Methode vielleicht nicht in jedem Fall mit genügender Sicherheit bestimmt, so dass die Ergebnisse auseinander zu gehen pflegen; im Allgemeinen aber stimmen sie genügend mit den systolischen Messungen überein, so dass im Grossen und Ganzen kein Unterschied besteht mit den nach der Methode von Recklinghausen erhaltenen Werthen; deswegen will ich ihre ausführliche Besprechung unterlassen.

Damit können wir die allgemeine Besprechung der Resultate der Druckbestimmungen in meinen Versuchen abschliessen; die weiteren Bemerkungen sollen im klinischen Theil ihren Platz finden, wo wir die Krankengeschichten betrachten werden; doch will ich auf die Wirkung des Bades auf die Druckverhältnisse eingehen und die Ergebnisse der letzten 10 Versuche der Tabelle VII, sowie die Versuche 8—10 der Tabelle VIII berücksichtigen.

Tabelle VIII.

Laufende No.	Name der Versuchsperson	Tag des Bades	Systolischer Druck vor dem Bade	Systolischer Druck am Ende des Bades	Systolischer Druck nach dem Bade	Diastolischer Druck vor dem Bade	Diastolischer Druck am Ende des Bades	Diastolischer Druck nach dem Bade
1	J.	10. 5.	95	100	96	—	76	82
			96	102	104	78	82	86
2	R. F.	2. 5.	92	99	97	67	61	57
			103	100	98	70	62	—
3	"	4. 5.	99	93	102	73	61	80
			104	98	101	75	66	71
4	"	6. 5.	103	102	98	69	62	63
			103	102	103	69	72	65
5	"	7. 5.	100	108	96	67	67	62
			107	100	96	68	67	63
6	M. Sz.	12. 5.	62	64	80	46	55	60
			71	78	74	50	64	57
7	A. P.	2. 5.	117	111	114	44	61	46
			127	119	115	49	66	56
8	J. M.	9. 5.	138	158	139	129	134	118
			144	155	144	—	151	118
9	J. K.	10. 5.	137	145	137	34	40	32
			130	141	125	?	?	?
10	"	12. 5.	118	131	114	42	39	34
			111	125	114	?	40	34

Die Ergebnisse von 10 Experimenten der graphischen Messung des Blutdrucks mittels des Strauss'schen Turgo-Tonographen bei der Temperatur des Bades von 20° R.

Ich will an dieser Stelle bemerken, dass ich mehrmals Gelegenheit hatte, während des Bades einen Tiefstand der unteren Lungengrenze festzustellen, sowie, obgleich nicht immer eine Verkleinerung der percutorischen (absoluten) Herzdämpfung gewiss in Folge der vergrösserten Lungencapacität. Diese Thatsache haben seiner Zeit Reissner und Grote controlirt, indem sie durch Percussion mit zugebundenen Augen jede Suggestionswirkung ausgeschlossen haben, so dass sie jetzt als

5*



sicher feststehend angesehen werden darf, um so mehr, da spirometrische Versuche zu ähnlichen Resultaten führten.

Der Herzspitzenstoss, welcher öfters bei meinen Kranken sichtbar war, verhielt sich im Bade ziemlich verschieden, meistens blieb seine Intensität unverändert, manchmal wies sie eine Abnahme, mitunter aber auch eine Zunahme auf. Eine Verschiebung sowohl nach rechts, wie nach links habe ich nicht bemerkt. Die Zunahme seiner Intensität spricht für eine Steigerung der Herzenergie und eine stärkere Contraction, die Abnahme aber könnte nur dann eine verminderte Contractionsenergie bezeugen, wenn die Lungengrenzen unbeweglich und dem Herzen gegenüber unverschieblich wären; sonst aber kann das Herz leicht von den Rippen abgeschoben werden. Deswegen darf die Zunahme der Herzenergie nur auf Grund einer positiven, cardiographischen Aufnahme beurtheilt und für die Abschätzung der Herzarbeit verwerthet werden. Natürlich ist das auch keineswegs eine exacte Methode, sie erlaubt aber eine gewisse Orientirung über die Stärke der Herzcontraction. Die Berücksichtigung der Pulsfrequenz ist ohne weiteres verständlich, da dadurch die Zunahme der Herzarbeit beurtheilt werden kann. Meine Cardiogramme beziehen sich auf die Wärme von 28° und 30° R. Die erste Reihe umfasst 15 Versuche der Tab. IX, die zweite 5 Versuche. An der

Tabelle IX.

Lfde. No.	Name der Versuchsperson	Tag des Bades	Vor dem Bade		Am Anfang des Bades		Am Ende des Bades		Nach dem Bade	
			Temperatur des Bades 28° R.							
1	A. K.	28. 4.	78	2	—	—	66	3,5	66	3
2	„	30. 4.	60	3	72	5	60	3	60	3
3	„	2. 5.	60	6,75	54	4,2	60	4	60	6,5
4	„	4. 5.	57,5	5,5	60	5,2	72	6	66	3,8
5	„	7. 5.	64	6,75	66	7,0	63	7,5	60	5,5
6	„	9. 5.	52,5	6	45	5	60	11	60	4
7	J. M.	29. 4.	66	7?	—	—	69	8?	72	9?
8	„	2. 5.	63	4	66	3	69	3	60	2
9	„	3. 5.	60	3,8	60	3	69	4,3	60	3
10	„	6. 5.	51	2	—	—	66	4	51	3
11	„	10. 5.	48	4,8	52	4	60	3,5	48	1
12	A. P.	28. 5.	74	9	—	—	60	18,5	64	16,5
13	„	30. 4.	54	11	60	11	60	8,5	62	10
14	„	6. 5.	71	8,3	72	8	74	8	64	6,5
15	R. F.	28. 4.	96	0,75	—	—	96	0,75	96	0,75
16	K. J.	6. 5.	108	3,5	132	1,5	108	4,5	120	4,2
17	M. J.	7. 5.	90	4,2	71	7	96	55	84	2
			Temperatur des Bades 30° R.							
1	R. J.	7. 5.	102	3,5	132	4	129	6¾	120	3
2	A. P.	2. 5.	74	14	74	8,7	84	8,7	84	12
3	„	3. 5.	72	5	72	8	84	14	75	12
4	A. K.	10. 5.	54	9	60	6,5	60	7	60	10,5
5	„	12. 5.	48	7	55	7	62	8	49	8,5

Zusammenstellung der Ergebnisse der Pulszahl und der Herzspitzenstossaufnahme in mm von 17 Experimenten der künstlichen Bäder CO_2 von 28° R. und 5 von 30° Wärme.

aufgenommenen Curve habe ich die Höhe mit Hülfe einer Messung der entsprechenden Ordinate bestimmt. Auf diese Weise bekam ich eine Reihe von Zahlenwerthen. Ich nahm an, dass der verstärkte Spitzenstoss einen Zuwachs der Curvenhöhe erzeugt, wenn die untere Lungengrenze nicht zu tief heruntersinkt; auf diese Weise wollte ich die Zunahme der Herzarbeit schätzen. Die genaue Betrachtung der erzielten Curvenhöhen ergiebt, dass unter 15 Versuchen bei 28° R nur dreimal ein erheblicher Höhenzuwachs stattfand. Da bei dieser Temperatur die Pulsschwankungen nur unbedeutend sind, so können wir im Allgemeinen sagen, dass hier keine nennenswerthe Einwirkung auf die Zunahme der Herzarbeit besteht, obgleich sie auch schliesslich durch eine Verschiebung der Lungengrenzen verdeckt werden könnte. Anders gestalten sich die Verhältnisse bei Bädern von 30° R. Hier können wir dreimal einen Höhenzuwachs des Herzspitzenstosses feststellen, einmal ist er unverändert, einmal herabgesetzt.

Wenn wir noch die bedeutende Zunahme der Pulsfrequenz, welche bei dieser Temperatur bis 10 Schläge pro Minute beträgt, berücksichtigen, dann müssen wir die Steigerung der Herzarbeit in diesem Falle für viel bedeutender halten, als dies die Herzspitzenstosscurve beweist. Die gleichzeitige Betrachtung vom Blutdruck und Spitzenstoss am Sphygmogramm (vgl. Fussnote) lässt keinen deutlichen Parallelismus feststellen. Leider erlauben uns die von uns gesammelten Cardiogramme keine Schlüsse in der entgegengesetzten Richtung zu ziehen darüber, ob die Kohlensäurebäder einen herabsetzenden Einfluss auf die Herzarbeit ausüben. Aber angesichts der oben erwähnten Verschiebung der Lungengrenzen im Bade wäre dieser Schluss vollkommen werthlos.

Ich will jetzt zur Besprechung der Pulsverhältnisse während des Bades übergehen. Bei der digitalen Untersuchung ist der Unterschied so deutlich, dass sie schon nach kurzer Beobachtung Niemanden entgehen kann, namentlich, wenn es sich um kühlere Bäder handelt, während im wärmeren Bade das seltener zum Vorschein kommt. Wir finden hier einen Parallelismus zwischen der Höhenabnahme und Frequenzzunahme des Pulses. Es besteht eine Vergrösserung der Pulswelle.

Aehnliche Ergebnisse zeigen auch die Pulscurven. Die Curven von 41 Versuchen, aufgenommen vor, während und nach dem Bade, sind in der Tab. X zusammengestellt, mit dem Bestreben, die wichtigsten Momente möglichst deutlich hervortreten zu lassen. Wir sehen hier eine Zunahme der Pulsgrösse in einem viel höheren Procentsatz der Versuche bei kühlen und indifferenten Bädern auftreten, als bei warmen. Im letzten Falle notiren wir eine Herabsetzung der Pulsgrösse. Ferner nimmt zu die Geschwindigkeit der Pulswellenbildung in der Arterie, wodurch die Steilheit des Pulses grösser wird. Für die Curven mit Pulszunahme ist das ohne weiteres verständlich, dagegen sollte man bei Bädern von 30° an eine Steigerung der Herzcontraction denken.

Gleichfalls leicht zu erklären wäre die Senkung der arteriellen Vertiefung bei Bädern von 30°, als Folge einer Druckherabsetzung, dagegen müssen wir die von mir so oft bei Bädern von 23° festgestellte Senkung als scheinbar betrachten im Zusammenhange mit der vergrösserten Puls-



Tabelle X.

Temperatur des Bades ° R	Zahl der Versuche	Zahl der beobacht. Curven-zunahme	Pulsgrösse unverändert	Pulsgrösse herabgesetzt	Aortensenkung	Zunahme der systol. Welle	Zunahme der Pulssteilheit	Vergrösserung d. Elevations-Wellen
23	8	5	2	1	5	3	6	5
24	4	2	1	1	2	1	3	1
25	3	1	1	1	1	2	1	2
26	4	2	—	2	—	1	2	3
27	7	4	—	3	4	5	6	2
28	4	2	1	1	2	1	3	1
29	5	1	1	3	4	2	3	1
30	6	1	2	3	2	—	3	1
Summa	41	19	8	15	20	15	27	16

Zusammenstellung der bei der Pulscurvenaufnahme während des Bades erzielten Ergebnisse.

höhe. Die Zunahme der systolischen Welle lässt sich ziemlich häufig am Puls beobachten in einer gewissen Analogie mit der Zunahme desselben. Endlich ist der Zuwachs der Elevationswellen bei kühleren Bädern viel häufiger, als bei den warmen. Zur Illustration gebe ich hier die Curven von 2 Versuchen bei 23° und 30° mit den diesbezüglichen Erklärungen wieder (Tab. XI u. XII).

Die hier erzielten Ergebnisse bestätigen nur die von mir an gesunden Menschen gesammelten Beobachtungen, obgleich hier das Niveau des untersuchten Pulses genau dem Herzen entsprach, so dass keine Rücksicht genommen werden konnte auf die Erniedrigung der dikrotischen Welle in Folge des Höhenunterschiedes zwischen Hand und Herz.

Weiter müssen wir die Pulsfrequenz besprechen, sowie den Einfluss der Bäder auf einen beschleunigten und verlangsamten Puls.

In der Tabelle VI sind die mittleren Puls- und Athmungswerthe sowie der Einfluss der Bäder auf dieselben zusammengestellt. Wir können daraus sehr deutlich den Unterschied in der Reaction ersehen zwischen dem gesunden und kranken Herzen, namentlich wenn der Muskel erschöpft oder afficirt ist. Während Bäder von 24° bei gesunden Menschen eine Herabsetzung der Pulszahl um 4 Schläge erzeugen, welche nach dem Bade sogar 8 erreicht, finden wir bei Individuen mit krankem Herzen nur eine unbedeutende Abnahme von 2 Schlägen, welche nach dem Bade spurlos verschwindet. Dasselbe bezieht sich auch auf die Pulsbeschleunigung im warmen Bade von 30°: bei Gesunden haben wir 2 Schläge, bei kranken bis 8; in beiden Fällen geht die Beschleunigung nach dem Bade schnell vorüber. Diese Erscheinung ist in der Pathologie des Circulationsapparates wohl bekannt; die Erklärung lässt sich in Zusammenhang bringen mit der Arbeit des Herzmuskels, was in meinen Ergebnissen an cardiographischen Curven deutlich zum Vorschein kommt.

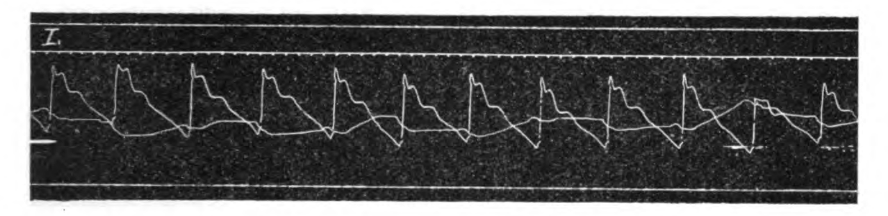
Die Beobachtungen am beschleunigten sowie am verlangsamten Puls möchte ich hier für sich besonders besprechen. Aus 37 Fällen, wo der Puls bei 23—30° beschleunigt war (86—126), lässt sich ersehen, dass hier dieselben Regeln wie bei normalem Puls Geltung haben. Nur nach



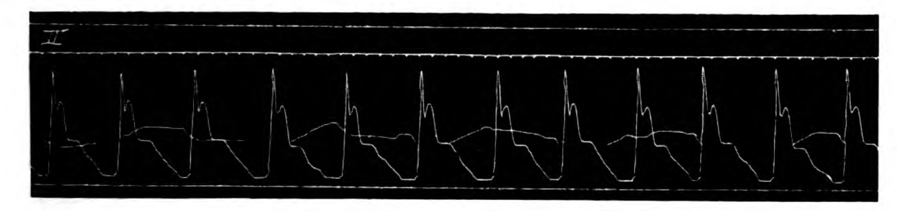
dem kalten Bade ist die Verlangsamung des Pulses stärker als der durchschnittlich beobachtete Werth und die Beschleunigung geringer als der mittlere Werth.

16 von mir beobachtete Fälle mit Pulsverlangsamung (54—65) verhalten sich ziemlich ungleichmässig, so dass ich zu keinem Urtheil über die Art der Reaction gelangen konnte. Der Reactionstypus war ungefähr derselbe, nur die Schwankungen waren relativ geringer, als die

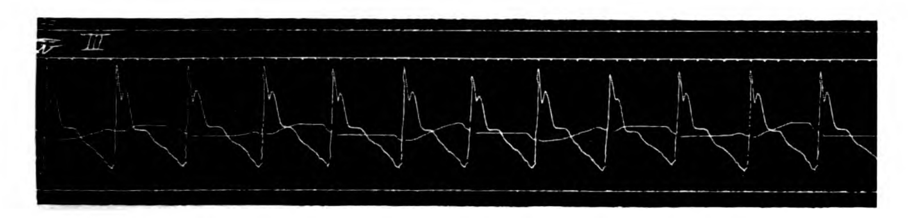
Tabelle XI.



Pulszahl 60. Athmungsfrequenz 24. Palpationsdruck 200 cm.



Pulszahl 52. Athmungsfrequenz 22. Palpationsdruck 180 cm.



Pulszahl 60. Athmungsfrequenz 24. Palpationsdruck 170 cm.

Puls- und Athmungscurven des Kranken A. P. aufgenommen den 20. 4. vor (I), während (II) und nach (III) dem künstlichen Kohlensäurebade von 23° R. Deutliche Zunahme der Pulswelle während des Bades, Zunahme der systolischen Welle, Tiefstand der Aortensenkung, Zunahme der Steilheit des Pulses.

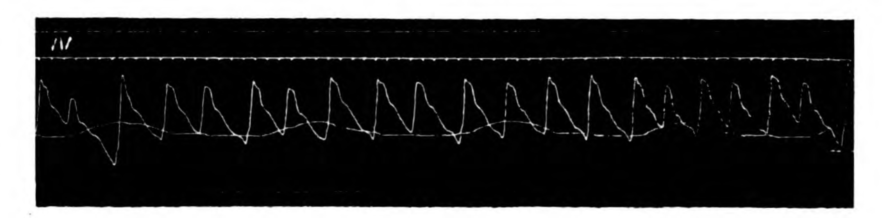
sonst für alle übrigen Kranken erhaltenen Durchschnittswerthe. Zwar sind die Erfahrungen zu spärlich, um eine Meinung darüber zu äussern, ich habe aber den Eindruck, dass die Abnahme bei kühlen Bädern schwieriger erfolgt und die Zunahme bei warmen Bädern nicht so deutlich ist.

Bevor ich zu der Besprechung der einzelnen Ergebnisse übergehe, möchte ich bemerken, dass ich an der Athmungszahl keine deutlichen

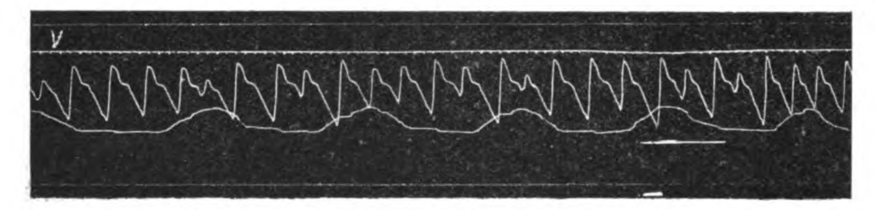
Veränderungen vorfand, dagegen aber gehört die vertiefte Inspiration zu den typischen und häufig auftretenden Erscheinungen während des Bades.

Interessant scheint mir die klinische Seite meiner Versuche zu sein. Ich wollte nämlich die Bäder in Anwendung bringen und ihre allgemein angenommene Wirkung auf das Herz durch klinische Versuche beweisen bei nahrhafter blander Diät und Ausschluss von medicamentöser Behandlung.

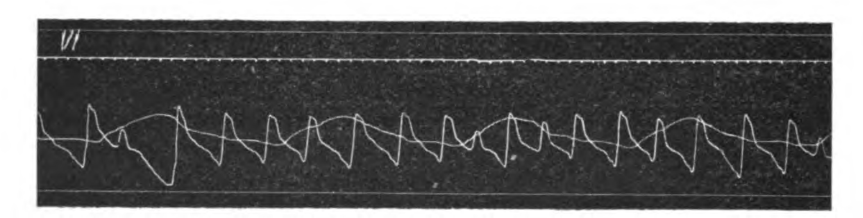
Tabelle XII.



Pulszahl 94. Athmungsfrequenz 18. Palpationsdruck 170 cm.



Pulszahl 90. Athmungsfrequenz 19. Palpationsdruck 140 cm.



Pulszahl 84. Athmungsfrequenz 20. Palpationsdruck 155 cm.

Puls- und Athmungscurven des Kranken R. K. aufgenommen den 27. 4. vor, während und nach dem künstlichen CO_2-Bade von 32° R. Abnahme der Pulswelle, grössere Steilheit des Pulses, keine Senkung dikrotischer Erhebung.

Mein Material besteht aus 14 Fällen; den grössten Theil — 12 — bilden Klappenfehler; 1 Kranker litt an Basedow'scher Krankheit und chronischer Myocarditis, 1 an chronischer Nierenentzündung.

Ich gehe unmittelbar über zur Besprechung der Einzelfälle, indem ich kurz die Krankengeschichte und meine Beobachtungen sowie die Ergebnisse der angestellten Experimente wiedergebe.

Mitralinsufficienz war bei 5 Kranken vorhanden.



I. T. S., 19 Jahre alt, Gymnasialschüler, ambulatorisch behandelt. Herzklopfen seit 3 Jahren nach Anstrengung, Stiche in der Herzspitzengegend. Seit einem Jahre Druck in Scrobiculo.

Status praesens: Hinter dem linken Ohr längliche Narben nach einer Operation; das linke Schulterblatt steht tiefer (seit der Operation). Lungenspitzen ohne Veränderung. Herzspitzenstoss fühlbar im V. Intercostalraum einwärts von der linken Mamillarlinie, Herzdämpfung von der linken Sternallinie und der IV. oberen Rippe bis ein Querfinger einwärts von der linken Mamillarlinie. An der Spitze ein sägendes, systolisches Geräusch. Der zweite Ton an den Lungenarterien accentuirt. Puls 74, gleichmässig, regelmässig. Leber palpabel nur in der Medianlinie drei Querfinger über dem Nabel. Reflexe gesteigert. Harn ohne Befund. Im Sputum keine Herzfehlerzellen.

Diagnose: Insufficientia mitralis.

Vom 5. 4. bis 19. 4. zehn Gasbäder von 23—30⁰.

20. 4. nach 10 Bädern Herzklopfen seltener, die Kopfschmerzen sind verschwunden, der Husten ist geringer. Es beunruhigen den Kranken stechende Schmerzen an verschiedenen Stellen des Brustkastens.

Status praesens: Schwaches systolisches Zittern lässt sich fühlen. Herz wie oben. Leber in scrobiculo garnicht, in der Mamillarlinie etwas palpabel.

3. 5. Fühlt sich besser. Kein Herzklopfen, Stiche geringer. Status praesens unverändert.

Die Beobachtungen der einzelnen Bäder ergaben Folgendes: Der Palpationsdruck vor dem Bade schwankt zwischen 130 und 155 cm Wassersäule, die Pulszahl hält sich gewöhnlich um 70 herum, mit Schwankungen von 62—92. Die Wirkung des Bades auf den Blutdruck und auf den Puls stimmt überein mit den früher erhaltenen Resultaten.

II. Journ.-No. 223. Bett 15. Rl. Kl., 40 Jahre alt, ledig, Tagelöhnerin.

12. 4. Die Patientin will keine Krankheiten durchgemacht haben, ausser einer Eiterung in den Hals- und Inguinaldrüsen, sowie im linken Kniegelenk. Im 19. Lebensjahre ist das linke Bein im Knie amputirt worden nach anderthalbjährigem oben genannten Leiden. Schon damals machte sich Herzklopfen bemerkbar. Seit 4 Jahren ist es bedeutend häufiger geworden und tritt auch selbstständig auf; ausserdem bestehen Anfälle von Dyspnoe, dumpfe Schmerzen auf der linken Seite, Stiche am Herzspitzenstoss, Beklemmungsgefühl, dumpfe Schmerzen in scrobiculo. Beine waren nicht geschwollen.

Status praesens: Mittelgross, von etwas beeinträchtigtem Ernährungszustand, links endet der Amputationsstumpf über dem Knie. Lippen etwas blass, Respirationsapparat ohne Veränderung. Herzgegend etwas vorgewölbt. Herzspitzenstoss in der linken, vorderen Axillarlinie im VI. Intercostalraum auf einer grösseren Ausdehnung den Brustkasten hebend. Percussionsgrenzen: Linke Sternallinie, III. Rippe, linke, vordere Axillarlinie. Ein lautes, langes, sägendes, systolisches Geräusch am deutlichsten hörbar einwärts vom Herzspitzenstoss. Der zweite Ton an der Pulmonalis accentuirt. Puls 80—88, mitunter aussetzend. Die Organe der Bauchhöhle ohne Befund. Harn, von normaler Beschaffenheit, schwankt zwischen 800—1000 ccm während der ersten 5 Tage nach der Aufnahme.

Klinische Diagnose: Insufficientia mitralis.

Zwischen 13. 4. bis 29. 4. 10 künstliche Gasbäder von Temperatur 23—30⁰ allmählich steigend und von 10 Minuten Dauer. Bettruhe, blande gemischte Diät.

1. 5. Subjectiv bedeutende Besserung. Die Herzsymptome haben sämmtlich an Frequenz und Intensität abgenommen, aber ohne vollkommen zu verschwinden. Die dumpfen Schmerzen in der rechten Körperseite haben aufgehört. Kräftezustand besser.



Objectiv Herzgrenzen unverändert. Systolisches Zittern ist fühlbar. Der zweite Ton an der Pulmonalis stark accentuirt. Puls weniger aussetzend. Das Körpergewicht ist im Laufe des Monats von 44 auf 46 gestiegen.

Die Beobachtung ergab vor dem Bade einen constant relativ hohen Palpationsdruck von 160—180 cm Wassersäule und eine Pulszahl gewöhnlich über 80, zwischen 76 und 100 schwankend. Die Beobachtung der Puls- und Druckverhältnisse im Bade weicht nicht ab vom allgemeinen Princip. Die Abnahme der Pulsfrequenz ist beträchtlich, so wie bei gesunden Menschen.

III. Journ.-No. 251, Bett No. 13. Aufgenommen am 27. 4.

M. S., 56 Jahre alt, Schutzmannsfrau. 10 Geburten. Seit langen Jahren Herzklopfen nach Anstrengung. Seit 1 Jahr 2 mal Compensationsstörung. Vor 4 Wochen Stiche rechts mit reichlichem Sputum und Husten, Stiche noch jetzt vorhanden. Sie klagt jetzt über Herzklopfen, auch während der Ruhe, stechende Schmerzen an der Herzspitze, Einklemmungsgefühl in der mittleren Brustkastengegend, drückender Schmerz in scrobiculo beim Gehen. Harn wird stündlich abgegeben.

Status praesens: Der rechte Lappen der Schilddrüse vergrössert. Venen nicht überfüllt, percutorisch ein abgekürzter Schall nach unten vom rechten Schulterblattwinkel, daselbst mittelstarkes Pleurareiben. Die untere Grenze an der XI. Rippe wenig verschieblich. Herzspitzenstoss im VI. Intercostalraum einen halben Querfinger auswärts der linken Mamillarlinie sichtbar, in mässiger Deutlichkeit palpabel. Percussionsgrenzen des Herzens: Von der Ansatzstelle der VI. Rippe rechts vom Sternum, über den unteren Rand der V. Rippe auswärts der linken Mamillarlinie. Auscultatorisch besteht ein leises systolisches Blasen, deutlicher hörbar oberhalb der Spitze und in sitzender Lage. Der zweite Ton an der Pulmonalis etwas deutlicher zu hören. Puls inäqual, irregulär, fadenförmig, Zahl 66. Leber nicht palpabel, in der Medianlinie reicht sie percutorisch bis 2 Querfinger über dem Nabel; sonst an anderen Organen nichts Abnormes. Harn normal. Tagesmenge bis 800 ccm.

Diagnose: Insufficientia mitralis, Myocarditis, Pleuritis sicca dextra.

Vom 29. 4. bis 14. 5. 10 Bäder von 28—30 °.

16. 5. Nach 10 Bädern Kräftezustand besser, Kopfschmerzen nicht vorhanden, Husten sowie Stiche rechts, gleichfalls Herzklopfen und Athemnoth geringer. Harnabgabe seltener. Körpertemperatur normal.

Status praesens: Percussionsschall heller, kein Reiben, die Geräusche sind verdeckt durch Pfeifen, Giemen und trockenes Rasseln, links sind sie verschärft. Herzspitzenstoss unverändert. Dämpfung rechts bis zur Sternallinie. Das systolische Blasen deutlicher. Accentuation des zweiten Tones über der Pulmonalis. Leber nicht palpabel.

Die Beobachtung vor dem Bade ergiebt einen relativ niedrigen Palpationsdruck von 100 mm Quecksilbersäule. Während des Bades wird er ein wenig herabgesetzt (Messung mit dem Apparat von Strauss). Puls 80 stets inäqual und irregulär. Die warmen Bäder kamen zur Anwendung aus Besorgniss, damit ein kühles Bad keine Exacerbation der Pleuraentzündung verursache. Ich habe nämlich im Laufe meiner Versuche an einer Kranken mit Aortenklappenfehler und Brustfellaffection (Pleuritis sicca) höchstwahrscheinlich specifischer Natur nach zwei kühlen Bädern eine bedeutende Verschlimmerung des Zustandes mit Husten und Stechen gesehen. Der jetzige Fall — M. S. — liess bezüglich des Verlaufes der Pleuritis garnichts zu wünschen übrig.



IV. Journ.-No. 221. Bett No. 13. Aufgenommen am 6. 4.

W. F., 50 Jahre alt, Witwe ohne Beschäftigung. Der Mann war syphilitisch. Sie selbst hatte im dritten Monat abortirt. Vor 8 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit der Zeit Herzklopfen. Seit 4 Jahren Schwellung der Füsse bei stärkerem Gehen. Vor 5 Monaten 2 mal im Krankenhause wegen Fuss- und Bauchschwellung. Sie klagt über Husten mit reichlichem Sputum, Herzklopfen von mässiger Intensität, spontan und nach Ermüdung, stechende Schmerzen an der Spitze, schneidende und einklemmende an der Basis des Herzens. Obstipation.

Status praesens: Mittelgross, Ernährung herabgesetzt. Lippen cyanotisch. Halsdrüsen etwas geschwollen. Die rechte Lungenspitze retrahirt mit verschärftem Inspirium und hörbarer Exspiration. Links hinten unten die Grenze wenig beweglich. Die Athmungsgeräusche verschärft. Giemen und Pfeifen vorhanden. Herzspitzenstoss im VI. Intercostalraum einen Querfinger auswärts der linken Mamillarlinie sichtbar, ein wenig hebend. Die percutorischen Grenzen des Herzens sind: Linke Mamillarlinie, IV. Rippe bis zur linken Sternallinie, welche etwas überschritten wird. Die Auscultation ergiebt ein systolisches Geräusch über der Spitze, der zweite Pulmonalton ist accentuirt. Puls 76 inäqual, irregulär. Die Leber reicht in der rechten Mamillarlinie 2 Querfinger unter dem Rippenbogen in der Medianlinie, 2 Querfinger über dem Nabel. Die Milz unter dem Rippenbogen fühlbar. Harn normal.

Diagnose: Insufficientia mitralis, Myocarditis, Induratio apicis dextri.

Vom 6. 4. bis 20. 4. 10 Gasbäder von 24—30 °.

22. 4. Nach 10 Bädern Kräftezustand besser, keine Kopfschmerzen. Husten bedeutend geringer, aber seit vorgestern wieder vorhanden. Kein Herzklopfen, keine Athemnoth. Es bestehen nur die stechenden Schmerzen an der Herzspitze. Obstipation.

Status praesens: An den Lippen Spuren von Cyanose. Die Athmungsgeräusche verschärft, Puls unverändert. Die rechte percutorische Grenze des Herzens etwas nach links verschoben. Das systolische Geräusch deutlicher. Leber palpabel um $^1/_2$ Querfinger unter dem Rippenbogen in der Mamillarlinie. Die Milz erreicht den Rippenbogen.

2. 5. Zustand unverändert. Patientin verlässt die Klinik mit einer Zunahme von 2 kg an Körpergewicht. — Der Palpationsdruck schwankte zwischen 132 und 150 cm Wassersäule. Der Puls, zwischen 70 und 92, war sehr unregelmässig und ungleichmässig. Die Beobachtung der Druckverhältnisse weicht nicht ab von den Ergebnissen an gesunden Menschen. Nur die Pulsfrequenz verhält sich insofern anders, als von 6 kühlen Bädern 3 eine Beschleunigung erzeugten (um 5, 8, 9 Schläge), während die wärmeren Bäder bedeutend höhere Beschleunigung gaben (18, 30, 6, 16).

Ich will hier auch von einem Fall von Herzmuskelinsufficienz berichten, wo der Zustand der Kranken zu einer Unterbrechung der Bäderanwendung führte. Die Kranke nahm 4 Bäder zunächst mit einer gewissen Besserung; dann trat aber eine Verschlechterung ein, welche die Unterbrechung der Behandlung nöthig machte.

V. Bett No. 12. Aufgenommen am 12. 4.

M. G., 56 Jahre alt, im Dienste. Seit 5 Jahren Athemnoth und Herzklopfen beim Gehen. Seit 3 Jahren Verschlimmerung des Zustandes. Seit dem Herbst Husten und Frösteln, Schwellung der Füsse und des Bauches, bedeutender Kräfteverfall.

Status praesens. Klein, schmächtig, Ernährungszustand herabgesetzt. Fettpolster atrophisch. Haut wenig elastisch. Extremitäten geschwollen. Die Halsvenen etwas gefüllt. Beträchtliche Athemnoth. Percussionsschall der Lunge hell. Die untere Grenze um eine Rippe gesunken. Die Athmungsgeräusche verschärft begleitet von kleinblasigem Rasseln, stellenweise von Pfeifen. Herzspitzenstoss im VII. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie in grösserer Ausdehnung sichtbar, hebend. Die Herz-



dämpfung zwischen der linken Sternallinie dem unteren Rande der V. Rippe und der vorderen linken Axillarlinie. Die Auscultation ergiebt ein langes systolisches Geräusch, der zweite Ton an der Aorta und Pulmonalis ist laut. Puls klein, inäqual, 88. Gefässe geschlängelt. In der Bauchhöhle war keine Flüssigkeit nachzuweisen. Leber um einen Querfinger unter dem Nabel palpabel. Milz percutorisch vergrössert. Harn spärlich, gesättigt (300—500 ccm Tagesmenge) ohne Eiweiss und Zucker.

Diagnose: Insufficientia mitralis, Adynamia musculi cordis (dextri?)

Vom 13. 4. bis 18. 4. 4 Bäder von 24—25 ° P. zunächst mit einer gewissen Besserung, dann mit einer Verschlimmerung des allgemeinen Zustandes sowie des Hustens; die Badbehandlung wurde unterbrochen und Digalen verordnet, welches aber schon am 24. 4. fortgelassen werden musste infolge von Bradycardie. Die Kranke wurde bis zum 15. 4. mit Herzmitteln behandelt, aber ohne sichtlichen Erfolg. Ein Monat später Exitus letalis. Der Palpationsdruck schwankt hier zwischen 120 und 130 cm Wassersäule; nach dem Bade von 24 ° steigt er ein wenig (2, 5, 8, 12 cm). Die Pulszahl (80—92) weist auch eine gewisse Tendenz zu steigen auf (1 mal um 6 erhöht, 2 mal unverändert, 1 mal um 6 vermindert).

Die Athemnoth nahm 1 mal im Bade ab, 1 mal blieb sie unverändert und 1 mal nahm sie zu infolge von Husten; im letzten Fall war die Athmungsfrequenz erhöht, in den beiden ersten herabgesetzt.

Wir gehen nunmehr über zur Stenose des linken venösen Ostiums. Solcher Fälle notirten wir 4. 3 mal bestand klinisch eine reine Stenose. Der 4. lässt an einen combinirten Herzfehler denken (Insufficientia et Stenosis mitralis).

VI. Journ.-No. 220. Bett 2. 5. 4. J. W., 15 Jahre alt, Sohn eines Handarbeiters. Vor 8 Jahren soll er Malaria, vor 3 Jahren Scharlach gehabt haben. Seit 2 Jahren Herzklopfen, seit 1 Jahre Verschlimmerung nach einer Bronchitis. Klagt über Herzklopfen und Athemnoth. Husten, stechende und brennende Schmerzen in der Herzspitze und Drücken in Srcobiculo. Im Krankenhause seit 5 Wochen mit Besserung. In den letzten Tagen Durchfall.

Status praesens: Im Verhältniss zum Alter klein, schlecht genährt. Lippen etwas blass. Mandeln vergrössert. Spärliches Pfeifen und Giemen sowie verschärfte Athmungsgeräusche in den hinteren Lungenpartien. Herzspitzenstoss auswärts der Mamillarlinie im IV. Intercostalraum in grösserer Ausdehnung sichtbar, hebend. Fühlbares präsystolisches Geräusch. Herzpercussionsgrenzen: Medianlinie, unterer Rand der III. Rippe, auswärts der linken Mammillarlinie. Ueber der Herzspitze ein langes, lautes präsystolisches Geräusch, endigend mit einem lauten systolischen Ton. An der Pulmonalis der 2. Ton stark accentuirt. Puls 80 bis 100 gleichmässig, regelmässig, klein. Leber schmerzhaft, überragt den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie um $1^1/_2$ Querfinger, und ist in der Medianlinie um 4 Querfinger oberhalb des Nabels zu fühlen. Der dicke Rand der Milz überragt etwas den Rippenbogen. Der Dünndarm ist druckempfindlich. Der am 6. 4. untersuchte Harn ist normal. Das schleimige Sputum enthält am 8. 4. Herzfehlerzellen. Der flüssige Stuhl enthält eine beträchtliche Menge gleichmässig vertheilter Schleimtröpfchen. Am 10. 4. ergab die Blutuntersuchung 80 pCt. Hb. (Hämometer von Sahli). Malariaplasmodien sind sosowohl in frischen wie in gefärbten Präparaten nicht gefunden worden.

Diagnose: Stenosis mitralis. Enteritis chronica.

Es kamen Kohlensäurebäder zur Anwendung vom 6. 5. bis zum 21. 5. von steigender Wärme von 25° — 30°.

23. 5. Nach 10 Bädern fühlt sich der Kranke besser; die Athemnoth ist verschwunden, sowie die stechenden und brennenden Schmerzen, das Herzklopfen ist



seltener geworden und tritt im Schlafe und in der Ruhe nicht auf. Der drückende Schmerz über dem Nabel besteht fort.

Status praesens: Kräftezustand, Aussehen und Farbe besser. Das Herz reicht nach rechts bis zur linken Sternallinie. Auscultation unverändert. Die Leber erreicht percutorisch einen Querfinger oberhalb des Nabels in der mamillaren und medianen Linie, Rand nicht zu fühlen. Milz unverändert. Athmungsgeräusch verschärft, Puls 80—90. Verordnung: Codein 2 pCt., Chinin. muriat. 0,5 jeden Abend.

29. 4. Leberzustand unverändert. — Chinin abgestellt.

6. 5. Leberzustand unverändert. Verordnung Digalen.

10. 5. Digalen abgestellt wegen Bradycardie (Puls 44).

12. 5. Infusum digitalis 1,50 ad 200.

Der Palpationsdruck schwankt vor dem Bade zwischen 120 und 150 cm Wassersäule und sinkt gewöhnlich (9 mal) während des Bades. Puls 84—108, gewöhnlich gegen 100, sinkt bei kühleren Bädern (3 mal auf 4). Schon bei 27° wird er beschleunigt.

VII. Journ.-No. 241. Bett 22. R. F., 31 Jahre. Arbeitersfrau. 20. 4. Seit 7 Jahren Herzklopfen, in der letzten Zeit häufiger und mit Athemnoth verbunden. Im März starke Hämoptyse und darauf Krankenhausbehandlung. Ausserdem brennende Schmerzen in der Gegend der rechten Herzhälfte, Einklemmungsgefühl an der Basis, Druck in Scrobiculo; mitunter Erbrechen. Bei längerer Unterhaltung verräth sie gewisse Abnormitäten; sie bildet sich ein, ihr Mann wolle sie vergiften, schütte ihr Gift in das Essen, wenn sie sich umdreht, das Essen schmeckt zu Hause bitter u. s. w.

Status praesens: Die Kranke ist sehr ruhig, antwortet logisch, obgleich langsam und träge. Lippen etwas blass. Respirationsapparat ohne Befund, Herzspitzenstoss im V. und VI. Intercostalraum auswärts der linken Mamillarlinie verbreitert, hebend. In den höheren Intercostalräumen präsystolische Pulsation sichtbar. Percutorische Herzgrenzen: linke Sternallinie, IV. Rippe, linke Mammillarlinie. Ueber der Herzspitze ein leises diastolisches und lautes präsystolisches Geräusch in systolischen Ton übergehend. Dar zweite Ton an der Pulmonalis accentuirt. Puls 80—90, mitunter aussetzend. Leber in der Medianlinie 3 Querfinger über dem Nabel palpabel. Milz percutorisch, etwas vergrössert. Harn ohne Befund.

Diagnose: Stenosis mitralis, Paranoia. Es kamen 10 Bäder zur Anwendung von 23°—30° R. zwischen dem 21. 4. bis 7. 5.

10. 5. Subjectiv gebessert insofern, als der drückende Schmerz in Scrobiculo, Athemnoth und Kopfschmerzen aufgehört haben. Herzklopfen unverändert — Brennen seltener.

Status praesens: Aussehen besser, Herz unverändert. Zweiter Pulmonalton stark accentuirt. Puls 88 gleichmässig, regelmässig. Leber in der Medianlinie nicht palpabel. Körpergewicht von 50 auf 51 kg gestiegen. Der Palpationsdruck schwankte zwischen 140—155 cm Wassersäule mit 85—120 mm Quecksilbersäule, während des Bades subjectiv eine Senkung nachweisbar, graphisch ist sie immer gering, sogar bei 30° R. (2—4 mm). Pulszahl schwankt zwischen 70 und 102, beträgt gewöhnlich 90, meist deutliche Ab- und Zunahme gemäss der Temperatur des Bades.

VIII. Journ.-No. 222. Bett 14. 6. 4. M. W., 30 Jahre, ledig, Dienstmädchen. Hatte keinen Gelenkrheumatismus gehabt. Vor 6 Jahren Hämoptyse spärlich. Herzklopfen seit 4 Jahren, seit 2 Jahren mit Athemnoth verbunden. Klagt über Stiche an der Spitze und Brennen an der Basis des Herzens.

Status praesens: Mittelgross, mässig genährt. An den Lippen etwas Cyanose, Halsvenen nicht überfüllt. An der Lunge hinten unten einzelne feuchte, mittelgrossblasige Rasselgeräusche. Herzspitzenstoss im V. Intercostalraum, in der linken Mammillarlinie in grösserer Ausdehnung sichtbar, hebend. Zittern kaum fühlbar. (?)



Percutorische Dimensionen: Rechte Sternallinie, der obere Rand der III. Rippe, linke Mamillarlinie. Leises diastolisches Geräusch, an der Spitze ein systolischer Ton, der zweite Pulmonalton accentuirt, Puls 50, mitunter aussetzend. Die Leber überragt den Rippenbogen um 4 Querfinger in der rechten Mamillarlinie und reicht bis einen Querfinger über den Nabel in der Medianlinie. Milz hart zu fühlen um 1 Querfinger unter dem Rippenbogen. 8. 4. Harn ohne Befund, im rostfarbigem Sputum Herzfehlerzellen. Vom 6. 4. bis 20. 4. 10 Kohlensäurebäder von allmählich zunehmender Temperatur 23° bis 29° R. und 10 Minuten Dauer. 14. 4. Der systolische Ton über der Spitze accentuirt, kurzes diastolisches und rauhes, präsystolisches Geräusch.

Diagnose: Stenosis ostii venosi sinistri.

22. 4. Nach 10 Bädern fühlt sich die Kranke besser. Das Gefühl der Schwäche ist vorüber. Husten, Kopfschmerzen und Brennen an der Herzbasis haben aufgehört, Herzklopfen bedeutend seltener, Stiche bestehen weiter.

Status praesens: Aussehen bedeutend besser. Keine Cyanose, keine Athemnoth. Rechts reicht das Herz nur bis zur Medianlinie. Die Auscultation ergiebt wie am 14. 4. nur eine Accentuation des systolischen Tones an der Spitze und des 2. Pulmonaltones in bedeutend stärkerem Maasse. Die Leber überragt um 2 Querfinger den Rippenbogen in der linken Mamillarlinie und reicht in der Medianlinie 3 Querfinger über den Nabel. Die Milz ragt unter dem Rippenbogen hervor.

Bis zum 6. 5. hat sich die Leber ohne Behandlung verkleinert; sie reicht in der rechten Mamillarlinie nur um 1 Querfinger unter dem Rippenbogen und in der Medianlinie um 3 Finger über dem Nabel. Verordnung von Digalen.

9. 5. Digalen wegen Bradycardie abgestellt (Puls 30).

12. 5. Infusum digitalis 1,50 : 180.

16. 5. Leber stand in der Mamillarlinie um $^1/_2$ Querfinger höher. Die Kranke fühlt sich auffällig träge, will während der Bäder sich bedeutend frischer gefühlt haben.

Der Palpationsdruck, welcher vor den Bädern zwischen 140—180 cm Wassersäule schwankte, sank und stieg gemäss den oben aufgestellten allgemeinen Regeln. Puls stets verlangsamt 54—66, wird nach kühlen Bädern nicht nur langsamer, sondern im Gegentheil rascher. Nach indifferenten Bädern nimmt die Frequenz entweder ab (2) oder zu (2). Bei wärmeren Bädern pflegt sie zuzunehmen, 2 mal auf 3 Versuche. Ueberhaupt sind die Schwankungen beträchtlich, die Tendenz zur Frequenzabnahme ist weniger ausgesprochen, was ich aber nicht der Erschöpfung des Herzmuskels zuschreiben möchte, da die Beschleunigung bei warmen Bädern nicht beträchtlich ist, wie es unter solchen Umständen zu erwarten wäre. Alle diese Bäder können als Experimente an verlangsamtem Puls (Bradycardie) betrachtet werden, welcher so oft bei Stenosen des venösen Ostium aufzutreten pflegt.

IX. Journ.-No. 242. Bett $14^1/_2$. Aufgenommen am 22. 4.

K. J., 24 Jahre alt, ledig, ohne Beschäftigung. Als Kind will sie nicht krank gewesen sein. Vor 5 Jahren Herzklopfen nach Ermüdung, vor 3 Jahren Gelenkrheumatismus an den Füssen. Vor 2 Jahren Hämoptyse mit Stichen auf der rechten Brusthälfte. Seit 1 Jahre Herzklopfen sehr häufig, auch während der Ruhe, im Schlafe mit Athemnoth verbunden. Vor 3 Wochen Schwellung der Beine; durch Medication beseitigt. Klagt über starke Athemnoth beim Gehen, Husten, Herzklopfen, schneidende Schmerzen in der Tiefe der Brust in der Medianlinie, Druck im Epigastrium bei Bewegungen und nach dem Essen.

Status praesens: Mittelgross, schlecht genährt, Haut trocken, Extremitäten kühl. Ohren, Nase, Lippen und Extremitäten cyanotisch. Die Halsvenen mit Blut gefüllt. Schilddrüse gross, von derber Consistenz. Athmungsorgane ohne Befund. Herzspitzenstoss im V. und VI. Intercostalraum in grösserer Ausdehnung sichtbar und fühlbar, hebend. Systolische Hebung der linken Brusthälfte. Fühlbares präsystolisches Geräusch. Percutorische Herzgrenzen: Rechte Sternallinie, III. Rippe, Mitte zwischen der linken Mamillar- und vorderen Axillarlinie. Die Auscultation ergiebt ein präsystolisches Geräusch mit Uebergang in lauten systolischen Ton und diastolisches Geräusch über der Herzspitze. Der 2. Pulmonalton stark accentuirt. Puls ca. 100, klein, fadenförmig, gleichmässig, regelmässig. Leberrand in der rechten Mamillarlinie 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, in der Medianlinie 2 Querfinger über dem Nabel. Die Milz percutorisch vergrössert. Die sonstigen Organe ohne Befund. Der Harn normal.

Diagnose: Stenosis ostii venosi sinistri (Insufficientia?) Adynamia musculi cordis.

Vom 22. 4. bis 10. 5. 10 Kohlensäurebäder von zunehmender Wärme 23—30° R. und 10 Minuten Dauer.

11. 5. Nach 10 Bädern fühlt sich die Kranke bedeutend stärker. Die Athemnoth ist geringer, Herzklopfen seltener, Brennen hat aufgehört, der Schmerz in scrobiculo ist unverändert.

Status praesens: Die Cyanose tritt nur nach Bewegungen auf. Puls 90 gleichmässig, grösser, besser gespannt. Herzspitzenstoss im V. Intercostalraum 1 Querfinger auswärts der linken Mamillarlinie. Sonst Dimensionen und Auscultationsbefund am Herzen unverändert. Die Leber reicht bis zum Nabel in der rechten Mamillar- sowie in der Medianlinie. Das Körpergewicht ist in 3 Wochen von 43 auf 46 kg gestiegen.

12. 5. Infusum digitalis 1,50 : 200.

14. 5. verlässt die Kranke auf eigenen ausdrücklichen Wunsch die Klinik. Sie fühlt sich wohl. Die Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger (Mittheilung des dienstthuenden Arztes). Nach 2 Tagen meldete sie sich wieder und bittet um Aufnahme wegen Verschlechterung des Zustandes. Die Bitte wird abgelehnt. Der Palpationsdruck schwankte vor den Bädern zwischen 130 und 145 cm Wassersäule; nach den Bädern von 26 und 27° R. treten geringe Ab- und Zunahmen auf; bei 30° R. wird einmal mit dem Turgotonographen eine gewisse Zunahme gefunden. Puls 86—100 schwankt sonst nur wenig, nach warmen Bädern aber beträchtlich; Anfangs fadenförmig wird er gegen Ende der Beobachtung deutlich grösser. Die Cyanose verliert sich während des Bades sowohl an den Füssen wie an den Lippen nur auf kurze Zeit, was sicher mit vertiefter Athmung zusammenhängt. Deutliches Verschwinden der Cyanose habe ich bei der Patientin im Bade zweimal gesehen.

Die weiteren 2 Fälle betreffen eine Aortenklappenaffection in der Gestalt von Insufficienz.

X. Journ.-No. 239. Bett 10. Aufgenommen am 19. 4.

A. P., 27 Jahre alt. Zimmerer. Im 19. Lebensjahre angeblich Typhus abdom. Im Anschluss daran Herzstiche und Herzklopfen. Jetzt Kopfschmerzen, Herzklopfen spontan und nach Ermüdung. Stiche an der Herzspitze, Pulsation in scrobiculo, Brennen an der Herzbasis. Beine nicht geschwollen.

Status praesens: Gross, gut genährt. Rachen ziemlich stark geröthet, die Schleimhaut verdickt, uneben. Starke Pulsation der Schläfen und Halsgefässe. Brustkasten gut gewölbt. Athmungsorgane normal. Herzgegend nicht vorgewölbt. Spitzenstoss im V. Intercostalraum, auf der Mitte zwischen der linken Mamillar- und der vorderen Axillarlinie in grösserer Ausdehnung hebend mit systolischer Einziehung



einwärts vom Ictus. Percussionsgrenzen: 4. Rippe, Medianlinie des Körpers, Mitte zwischen der linken Mamillar- und der vorderen Axillarlinie. Die Auscultation ergiebt zwei laute, lange pfeifende Geräusche an der Mitral- und Tricuspidalklappe, und an der Pulmonalis neben den übertragenen Geräuschen leise Töne. Puls 56, schnell, gleichmässig, regelmässig. Die Arterien pulsiren deutlich, sowohl in der Hüftbeuge, wie am Fussrücken. Nagelpuls kaum sichtbar. Leber unter dem Rippenbogen palpabel, etwas druckempfindlich. Sonstige Organe ohne Befund. Im Harn (19. 5.) Spuren von Eiweiss, im Sediment Cylindroide, keine Cylinder. Die Tagesmenge beträgt an den ersten 5 Tagen durchschnittlich 1100 ccm.

Diagnose: Insufficientia aortae. Bäder vom 20. 4. bis 2. 5. von 10 Minuten Dauer und langsam zunehmender Temperatur von 23—30° R. Blande gemischte Kost.

7. 5. Nach dem 10. Bade meldete der Kranke, dass das Herzklopfen nicht mehr so stark und so häufig ist, das Stechen sei verschwunden, das Brennen habe nachgelassen und der Druck in scrobiculo habe so gut wie aufgehört. Das Pulsiren am Rumpfe und an den Extremitäten ist schwächer, namentlich rechts. Der Kranke meint, das Herz wäre bedeutend ruhiger geworden. Die objective Untersuchung ergiebt folgende Percussionsgrenzen des Herzens: Der untere Rand der III. Rippe, die linke Sternallinie und die Mitte zwischen der linken Mamillar- und der vorderen Axillarlinie. Leber nicht palpabel. Puls ohne Veränderung. Das Körpergewicht ist von 72,2 auf 74,5 kg gestiegen. Der Palpationsdruck schwankte vor dem Bade zwischen 110 und 150 mm Quecksilbersäule. Nach subjectiven Bestimmungsmethoden sank er ziemlich stark auch bei niedrigeren Wärmegraden (obwohl nicht immer), aber nach graphischen Methoden blieb er unverändert noch bei 28° R. (3 mal) und erst bei 30° sank er deutlich.

Der Puls schwankte von 60—74, bei kühleren Bädern sank er beträchtlich, bei indifferenten blieb er unverändert, bei wärmeren nahm er an Frequenz zu. Wir haben hier einen anders sich verhaltenden verlangsamten Puls als im Fall VIII. Ob das zusammenhängt mit grösserem Energievorrath des Herzmuskels in diesem (XI.) Falle, oder aber mit individuellen Verhältnissen, die unabhängig sind von der allgemeinen Gesetzmässigkeit der Beschleunigung und Verlangsamung des Pulses, das lässt sich schwer entscheiden. Vielleicht ist die erste Eventualität mehr wahrscheinlich.

XII. Journ.-No. 247, Bett 7. 23. 4. J. K., 43 Jahre alt, Arbeiter, verheirathet, In der Jugend Geschwür am Penis. Alkoholgenuss beträchtlich. Seit 4 Jahren Athemnoth und etwas Herzklopfen nach Ermüdung. Seit 1 Jahr Erbrechen bei nüchternem Magen. Vor 6 Wochen ein Anfall von Athemnoth mit Bewusstlosigkeit, seitdem Husten, Athemnoth, Brennen in der Brust. Druck in scrobiculo. Schlaf und Appetit schlecht.

Status praesens. Mittelgross, Ernährung in Verschlechterung begriffen. Lippen cyanotisch, Pupillarreaction auf Lichteinfall träge; die peripheren Arterien an den Schläfen pulsirend und geschlängelt. M. sternocleidomastoidei gespannt, arbeiten angestrengt bei der Athmung. Ueber den Lungen percutorischer Schachtelton, die Grenzen gesenkt, die Athmungsgeräusche abgeschwächt. Hinten unten feuchtes Rasseln. Herzspitzenstoss im V. und VI. Intercostalraum in der linken Mamillarlinie in grösserer Ausdehnung leicht hebend. Die Grenzen der Herzdämpfung: rechte Sternallinie, III. Rippe, linke Mamillarlinie. Am Manubrium sterni eine Dämpfung im Bereiche einer Fünfkronenmünze. Ueber der Aorta zwei Geräusche; das diastolische ist pfeifend und lang. Puls schnell, mitunter inäqual. Die Leber überragt um 3 Querfinger den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie und reicht bis einen Querfinger über dem Nabel in der Mittellinie. Am Gliede eine Narbe nach

Geschwür. Mehrere Nervenstämme druckempfindlich. Zittern der Hände und der Zunge. Im Harne 0,8 pM. Eiweiss, keine Cylinder. Bei der Röntgenuntersuchung neben der Herzhypertrophie ein breiter Schatten des Aortenbogens. Die Wassermann'sche Reaction positiv.

Diagnose: Insufficientia aortae (luetica?). Ungeachtet des ernsten Zustandes des Kranken wurde die Behandlung mit Bädern von 28—30° R. eingeleitet.

Zwischen 27. 4. und 13. 5. zehn Bäder. Der schwere Zustand des Kranken illustrirt den Athmungstypus von Cheyne-Stokes im ersten Bade (Badecurven vorhanden). Später ist die Erscheinung nicht aufgetreten.

16. 5. Der Kranke fühlt sich bedeutend besser. Das Brennen besteht noch, aber die Athemnoth ist verschwunden, sowie der Husten. Vor dem letzten Bade (12. 5.) leichte Hämoptyse und Husten. Jetziger Zustand wieder besser.

Status praesens: Aussehen besser, keine Cyanose; der objective Lungenstatus unverändert. Herzgrenzen: linke Sternallinie, oberer Rand der IV. Rippe, linke Mamillarlinie. Leber wie früher. Die tägliche Harnmenge ist von 600 auf 1300 ccm gestiegen. Spuren von Eiweiss. Wir sehen eine zweifellose Besserung der Herzarbeit, obwohl der bedrohliche Zustand auch jetzt besteht, namentlich spricht die Gewichtsabnahme von 62 auf 60 kg für das Fortschreiten der Krankheit.

Der Palpationsdruck schwankte zwischen 100 und 160 mm Quecksilbersäule, im Bade schwache Zunahme, wie das aus den Experimenten 15—20, Tab. II und 9—10, Tab. III zu sehen ist; dieselben Ergebnisse gab auch die subjective Methode. Es besteht hier ein zweifelloser Widerspruch gegenüber den an Gesunden, sowie an übrigen Herzkranken erzielten Ergebnissen, sodass wir darauf näher eingehen müssen. Aehnliche Symptome haben wir schon bei der Kranken IX gestehen, obgleich nicht so deutlich ausgesprochen. In diesem Falle war ein Leiden der peripheren Gefässe (Sklerose) zwar vorhanden, aber es war nicht die eigentliche Ursache der Krankheit. In letzterem Falle aber wird das Bild der Herzaffection zweifellos verursacht und beherrscht durch atheromatöse Processe in der Aorta und an den Klappen. In beiden Fällen haben wir eine schwere Herzmuskelinsufficienz. Wenn wir die Möglichkeit der individuellen Reaction dieser beiden Kranken in Abrede stellen, dann kämen zwei Fragen zur Entscheidung: 1. Ob Kranke mit verändertem peripheren Gefässsystem, aber mit functionsfähigem Herzen eine nämliche Reaction auf eine gefässreizende Wirkung des Bades äussern? 2. Ob derselbe Reiz ohne Rücksicht auf den Zustand der peripheren Gefässe im Stande wäre, bei Kranken mit erschöpfter Herzmuskelkraft ein Gleichgewicht in den Druckverhältnissen herbeizuführen, wie ein indifferentes Bad bei gesunden Menschen? Obgleich die erste Möglichkeit physiologisch mir besser begründet zu sein scheint, will ich die Entscheidung der Frage der Zukunft überlassen. Die Frage wird sich klären durch Versuche an Sklerotikern mit functionsfähigem Herzen und an Kranken mit starker Herzinsufficienz ohne Sklerose. Zwar glaube ich kaum, dass die regelmässig auftretende Blutdruckerhöhung bei diesen Kranken durch blossen Zufall bedingt wäre, aber die spärliche Zahl der betreffenden Versuche erlaubt mir kein Urtheil ausszuprechen. Die genannten Versuche scheinen mir unbedingt nothwendig zu sein. Vielleicht liesse sich auf diesem Wege eine exacte Indicationsstellung für Bäderbehandlung erreichen,



namentlich bei Sklerotikern, bei welchen auch eine vorübergehende Blutdrucksteigerung gewiss recht gefährlich ist.

Ich will hier noch schliesslich 2 Fälle besprechen, welche eigentlich nicht hierher gehören, und zwar einen Fall von Basedow'scher Krankheit und eine chronische Nierenentzündung.

XIII. Bett 29, 23. 3. Hl. E., 30 Jahre alt, ledig, ohne Beschäftigung. In der Kindheit angeblich Erysipel und Pocken. Seit 9 Jahren hartnäckiger Durchfall, Schwindel und Kopfschmerzen, Zittern der Hände, Herzklopfen. Hämoptyse ist vorgekommen. Der Arzt wollte schon damals Exophthalmus und Struma bemerkt haben. Während der 9 Jahre fast fortwährend in Behandlung (dreimal in der Klinik). Jetzt ist die Intensität der genannten Erscheinungen geringer, aber das Herzklopfen ist viel lästiger geworden, wegen gleichzeitiger Athemnoth. Es treten auch arge stechende Schmerzen an der Herzspitze auf.

Status praesens: Klein, schmächtig gebaut, mässig genährt. Haut feucht. an den Extremitäten stark verdickt, lässt sich nicht in Falten heben. Exophthalmus mässig. Stellwag vorhanden, Gräfe undeutlich. Die Pulsation der Hautgefässe deutlich; Struma hart, rechts grösser als links. Auscultatorisch lässt sich nur eine mässige Pulsation feststellen. Halsumfang 31 cm, Brustkasten eng, nicht sehr flach. Die rechte Lungenspitze steht tiefer, Fremitus darüber erhöht, Percussionston abgekürzt, Exspirium verschärft. Lungengrenzen normal. Auscultation auch. Herzspitzenstoss im V. und VI. Intercostalraum, in der Mamillarlinie sichtbar und fühlbar hebend. Percutorische Herzgrenzen: Medianlinie, der untere Rand der III. Rippe, die linke Mamillarlinie. Die Auscultation ergiebt systolisches Blasegeräusch an der Spitze und Basis des Herzens. Puls 96 bis 108 ungleichmässig, unregelmässig. Abdominalorgane ohne Befund. Zittern der Hände und der Zunge, Reflexe erhöht. Harn normal, im Sputum weder Tuberkelbacillen noch Herzfehlerzellen.

Diagnose: Morbus Basedowii subs. myxoedemate et myocarditide. Induratio apicis dextri.

Vom 23. 3. bis 16. 4. zehn Bäder von 25—29° R. und 10 Minuten Dauer.

13. 3. Die ersten zwei Wochen seit der Aufnahme ohne Bäderanwendung führten zu keiner Besserung, weder subjectiv noch objectiv. Zu Beginn der Bäder habe ich eine Verschlechterung bemerkt in der Gestalt von Mattigkeit, Unruhe, stärkerer Athemnoth, häufigerem Herzklopfen und starkem Stechen im Herzen. Seit dem 5. Bade Besserung. Die Kranke fühlt sich stärker, Herzklopfen, Athemnoth und Husten geringer; fast keine Schmerzen; schwitzt weniger, Status unverändert. Nur das Händezittern ist schwächer und die Haut weniger feucht, Halsumfang 32 cm, Puls 90.

Adrenalin 3 mal täglich 15 Tropfen 3 Tage lang.

17. 4. Am 4. Tage Herzunruhe und Herzklopfen den ganzen Tag ohne Unterbrechung. Heute Zustand besser.

18. 4. Die Kranke verlässt die Klinik. Das Körpergewicht ist von 49,7 auf 51,7 kg gestiegen.

28. 4. Brief mit Angabe, dass der gebesserte Zustand anhält.

Der Palpationsdruck schwankte vor den Bädern zwischen 135 und 170 cm Wassersäule. Der Puls zwischen 88 und 98, war sehr ungleichmässig. Die Blutdrucksenkung erfolgte schon bei 26° (3 mal auf 4), sowie bei 28° (3 : 4) und 29° (1 : 2). Die Pulszahl aber nimmt zu, sogar in kühlen Bädern. Wir finden hier dieselbe Wirkung wie bei anderen Patienten mit erkranktem Herzmuskel, und ich möchte nicht annehmen, dass wir dieselbe Erscheinung auch in anderen Fällen von Basedow zu erwarten hätten. Die Entscheidung kann nur durch Ver-



suche an Graves-Kranken mit gesundem Herzmuskel erfolgen. Wahrscheinlich wäre die Annahme, dass die Pulsschwankungen in kühlen und warmen Bädern nicht so gross sein werden als bei Gesunden im Sinne der Herabsetzung; vielleicht werden sie aber grösser im Sinne der Beschleunigung.

XIV. Journ.-No. 252. Bett 3. 28. 4. N. J., 29 Jahre alt, verheirathet. Seit 1 Jahre bemerkte er eine Abnahme des Sehvermögens. Seit 2 Monaten sieht er alles wie im Nebel. Seit derselben Zeit Mattigkeit, Uebelkeit, Erbrechen, Reissen in den Armen, Kopfschmerzen, Durstgefühl. Harn hell und reichlich. Herzklopfen und Stiche an der Herzspitze.

Status praesens. Mittelgross, Ernährung beeinträchtigt, Haut und Bindehaut gelblich verfärbt. Am Respirationsapparat Giemen rechts hinten unten, sonst nichts Abnormes. Herzspitzenstoss im V. Intercostalraum in der Mamillarlinie fühlbar (langer Thorax). Percutorische Herzgrenzen: Oberer Rand der IV. Rippe, linke Sternallinie, linke Mamillarlinie. Die Auscultation ergiebt reine Töne; über der Aorta ist der 2. Ton accentuirt. Puls 60 schwer unterdrückbar. Leber palpabel nur in der Medianlinie, 3 Querfinger über dem Nabel. Im Harn 28. 4. 2,4 pM. Eiweiss (Esbach), spärliche granulirte Cylinder und Leukocyten im Sediment. Die tägliche Harnmenge schwankt an den ersten 5 Aufenthaltstagen von 2200 bis 3400 ccm. Specifisches Gewicht stets 1,010.

Diagnose: Nephritis interstitialis. Retinitis albuminurica.

Vom 29. 4. bis 14. 5. 10 künstliche Bäder von 10 Minuten Dauer von 28° und 30° R.

16. 5. Patient fühlt sich etwas kräftiger. Kopfschmerzen, Reissen, Sehvermögen, Stiche unverändert; Drücken, Athemnoth und Husten schwächer. Obstipation. Objectiv: Lunge und Herz unverändert, Leber nicht palpabel, Puls 50. Das Körpergewicht ist in 3 Wochen von 56 auf 56,6 kg gestiegen.

12. 5. Im Harn 0,5 pM. Eiweiss (Esbach). Spec. Gew. 1,011. Tägliche Harnmenge vom 8. bis 13. 5. schwankt zwischen 2700 und 3300 ccm.

Die am grösseren Material von Hürter angestellten Versuche (Zeitschrift für diät. und physik. Ther., XII, 6. 7. 1908) ergaben, dass bei chronischen Nephritikern die Bäder von 29° bis 32° R. den erhöhten Blutdruck nicht herabsetzen, sondern eher zum Steigen bringen. Meine Ergebnisse sind zu spärlich, um Schlüsse daraus ziehen zu dürfen. Der Druck 170 bis 200 mm Quecksilbersäule wurde 3 mal gesteigert und 2 mal herabgesetzt (Tabelle III und IV). Die gewöhnlich vor dem Bade niedrige Pulszahl, 51 bis 66, stieg beträchtlich in die Höhe.

Um die Arbeit nicht übermässig auszudehnen, will ich nicht mehr eingehen auf die Besprechung der klinischen Seite der Ergebnisse und werde bloss kurz die wichtigsten Momente hervorheben. Die Beobachtung stellte an allen Kranken mit Ausnahme von IX eine Besserung fest, welche natürlich in demselben Maasse auf die Bäder wie auf den Aufenthalt in der Klinik zu beziehen ist; die Kranken führten eine nicht ausschliessliche aber doch vorwiegend liegende Lebensweise, ohne stärkere Bewegungen, beobachteten die Diät und waren keinen Aufregungen ausgesetzt. Eine Ausnahme bietet der ambulatorische Kranke, der seine Lebensweise nicht veränderte. Die Besserung war vor Allem subjectiv — Abnahme der Schmerzen in der Herzgegend; objectiv verschwand Athemnoth und Herzklopfen, auch die Herzdämpfung wurde kleiner,



namentlich rechts, die Leber ebenfalls, namentlich in Fall VIII. Hartnäckiges Bestehen der Leberschwellung boten die Kranken VI und IX; im letzteren Falle war sie sicher durch reine Stauung bedingt.

Zum Schluss fasse ich die Ergebnisse in folgenden Punkten zusammen:

I. Herabsetzung des Palpationsdruckes bei Bädern von 28° bis 30° R.

II. Geringe Zunahme des Palpationsdruckes bei kühleren Bädern.

III. Bei 2 Kranken mit Herzmuskelinsufficienz, Oedemen und atheromatösen Veränderungen, Steigerung des Druckes bei indifferenten und wärmeren Bädern.

IV. Aehnliche Ergebnisse bei Messung des systolischen Oscillationsdruckes.

V. Geringe Herabsetzung des diastolischen Oscillationsdruckes.

VI. Je nach der Erschöpfung des Herzmuskels keine Pulszahl-Abnahme bei kühleren und stärkere Zunahme bei warmen Bädern.

VII. Pulszunahme und dadurch sowohl wie durch Druckherabsetzung bedingte Veränderungen des im Pulscurvenbilde.

VIII. Vertiefung der Athmung.

IX. Dadurch bedingte Abnahme der Cyanose und Athemnoth (nach vorübergehender Zunahme) sowie

X. Verkleinerung der Herzdämpfung.

XI. Zunahme der Herzarbeit im indifferenten wärmeren Bade.

Wenn wir die Zusammenstellung der Ergebnisse mit denjenigen an Gesunden vergleichen, so finden wir deutlich ausgesprochene Unterschiede in der Reaction des Herzens auf den Reiz, welchen das Kohlensäurebad auf das kranke Herz ausübt.

Literatur.

1) Beneke, Zur Therapie des Gelenkrheumatismus und damit verbundenen Herzkrankheiten. 1872.
2) Aug. Hensemann, Der Kohlensäureverlust bei Herrichtung von Bädern. Oesterr. Badezeitung. No. 19. 1887. Arch. Schmidt. Bd. 181.
3) Aug. Schott, Die Wirkung der Bäder auf das Herz. Berl. klin. Wochenschrift. No. 25. 1880.
4) Derselbe, Zur Therapie der chronischen Herzkrankheiten. Berl. klin. Wochenschrift. No. 33. 1885.
5) Schott, Ueber Behandlung chronischer Herzkrankheiten im jugendlichen Alter. Wiener med. Wochenschr. No. 17—20. 1899.
6) Derselbe, Ueber das Verhalten des Blutdruckes bei der Behandlung chronischer Herzkrankheiten. Wiener med. Wochenschr. No. 22. 1901.
7) August und Theodor Schott, Die Nauheimer Sprudel- und Sprudelstrombäder. Berl. klin. Wochenschr. No. 19. 1884.
8) Schott, Ueber Neurasthenia insbesondere Neurasthenia cordis. Veröff. der Hufeland-Gesellsch. in Berlin. Schmidt's Jahrb. Bd. 231.
9) H. Kisch, Real-Encyclopädie der gesammten Heilkunde von Eulenburg.
10) Derselbe, Die balneotherapeutische Erleichterung der Herzarbeit. Baln. Congr. 1903. Deutsche med. Ztg. No. 34.
11) Derselbe, Gynäkotherapie in den Curorten. Baln. Congr. 1904.



12) F. Kisch, Zur physiologischen Wirkung der natürlichen Kohlensäurebäder. Prager med. Wochenschr. No. 49—50. 1906.
13) Derselbe, Zur physiologischen Wirkung der Kohlensäurebäder. Prager med. Wochenschr. No. 49.
14) Stifter, Wirkung reiner einfacher Stahlquellen bei Anämie. Berl. klin. Wochenschrift. No. 16. 1882.
15) Derselbe, Wirkung kohlensaurer Stahl- und Eisenmoorbäder bei Krankheiten des Nervensystems. Bayr. ärztl. Intell.-Bl. 1882. Schmidt's Jahrb. Bd. 198.
16) Derselbe, Ueber physiologische differente Bäderwirkung. Deutsche med. Ztg. No. 36, 37. 1895.
17) Stifler, Ueber die Wirkungen künstlicher Bäder. Münch. med. Wochenschrift. No. 27. 1897.
18) Lehmann, Blutdruck nach Bädern. Zeitschr. f. klin. Med. 1883. Bd. 6.
19) Ernst Lehmann, Ueber die Urinmengen nach Bädern mit gewöhnlichem und Thermalsolwasser. Berl. klin. Wochenschr. No. 20. 1886.
20) Jacob, Ueber Steuerung des Herzens durch Süsswasser- und Kohlensäurebäder u. s. w. Veröffentl. d. Gesellsch. f. Heilk. Berlin. XI. Baln. Sect. 1884. Schmidt's Jahrb. Bd. 205.
21) Derselbe, 20. Schlesischer Bädertag. Schmidt's Jahrb. Bd. 239.
22) C. A. Ewald, Kurze Mittheilung über Kohlensäurebäder. Berl. klin. Wochenschr. No. 25. 1887.
23) J. A. Hoffman, Die allgemeine Therapie (poln. Uebersetzung). Warschau 1885.
24) Adam, Die Wirkungen, welche Kohlsäurebäder auf Herz- und Brustleiden ausüben. Nürnb. balneol. Ztg. No. 2. 1891. Schmidt's Jahrb. Bd. 231.
25) S. Gräupner, Physiologische und klinische Bemerkungen zur Balneotherapie der chronischen Herzerkrankungen. Therap. Wochenschr. No. 48. 1896.
26) Derselbe, Ueber die Möglichkeit, die Druckkraft des Herzmuskels, die Grösse des Widerstandes u. s. w. zu bestimmen. Med. Klinik. No. 33. 1909.
27) Heinemann, Die physikalische Behandlung der chronischen Herzkrankheiten (nach Schott). Deutsche med. Wochenschr. No. 33. 1896.
28) H. Schlesinger, Erfahrungen über die Wirkung von Kohlensäurebädern bei Herzkranken. Vortr. im med. Club. Münch. med. Wochenschr. No. 24. 1897.
29) H. Hensen, Ueber die Wirkung kohlensäurehaltiger Bäder auf die Circulation. Deutsche med. Wochenschr. No. 35. 1899.
30) Pachon, Journal de physiol. et de pathol. génér. No. 15—16. 1899.
31) Pisek, Therapie der Herz- und Gefässkrankheiten (polnisch). Krakau 1889.
32) Afanassjef, Experimentelle Forschung über die Wirkung der mechanischen und thermischen Hautreizung auf den allgemeinen Blutdruck. Virchow's Archiv.
33) Hensen, Ueber die Wirkung kohlensäurehaltiger Bäder auf die Circulation. Wiener klin. Wochenschr. No. 6, 1900.
34) Buxbaum, Lehrbuch der Hydrotherapie. Leipzig 1900.
35) E. Kowalski, Die Einwirkung von Gasbädern auf normalen und krankhaft veränderten Circulationsapparat (poln.). Przeglad lekarski. 1900. No. 47—50.
36) F. Battistini und L. Rovère, Klinische Beobachtungen über die Anwendung von Salz- und Kohlensäurebädern in der Behandlung der Herzkrankheiten. Zeitschrift f. diät. u. physik. Therapie. Bd. 7. 1901.
37) Högerstedt, Einfluss warmer Bäder von 30° R. bei Herzkranken. Petersb. med. Wochenschr. No. 1, 4, 7, 11. 1895. Schmidt's Jahrb. Bd. 258.
38) W. Edgecombe und W. Bacu, Lancet. June 1889. Virchow's Arch. 1899.
39) O. Müller, Ueber den Einfluss von Bädern und Douchen auf den Blutdruck beim Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74. 1902.



40) De la Harpe, Ueber den Einfluss kohlensaurer Bäder auf den Blutdruck. Corr.-Bl. f. Schweizer Aerzte. No. 7. 1903. Schmidt's Jahrb. Bd. 28.
41) Reissner und Grote, Beitrag zur Wirkung der kohlensäurehaltigen Thermalsolen nach Versuchen an Nauheimer Bädern. Münch. med. Wochenschr. No. 40. 1903.
42) H. Stillmarck, Ueber Blutdruckmessung in der Badepraxis. Petersburger med. Wochenschr. No. 37. 1903. Schmidt's Jahrb. Bd. 282.
43) J. Jacob, Die Wirkungen des indifferent temperirten (35—36° C.) Süsswasser- und Kohlensäurebades auf den Blutdruck. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 49. 1903.
44) James Mackenzie, Die Lehre vom Puls. Frankfurt 1904.
45) J. Pawinski, Der Einfluss von Bädern, namentlich CO_2-haltigen, auf den Blutkreislauf (poln.). Oderyty klinicrue. 1905. No. 1.
46) W. Jaworski und K. Flis, Physikalisch-chemische Untersuchungen an polnischen Mineralwässern und ihre Bedeutung für die ärztliche Wissenschaft (poln.). Przeglad lekarski. 1905. No. 21—23.
47) Sommer, Ueber den Einfluss verschieden temperirter Bäder auf die Athemcurve. Zeitschr. f. exp. Pathol u. Ther. Bd. 1. H. 3. S. 480. 1905.
48) J. Strasburger, Ueber Blutdruck, Gefässtonus und Herzarbeit bei Wasserbädern verschiedener Temperaturen und bei kohlensäurehaltigen Soolbädern. Deutsches Archiv f. klin. Med. No. 5 u. 6. 1905.
49) H. Winternitz, Ueber die Wirkung verschiedener Bäder insbesondere auf den Gaswechsel. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 3—4. 1902.
50) Glax, Balneotherapie. 1906.
51) H. v. Recklinhausen, Unblutige Blutdruckmessung. Arch. f. exper. Pharm. u. Pathol. Bd. XV. 1906.
52) Groedel II u. Groedel III, Die Beeinflussung der Herzdilatation durch kohlensäurehaltige Bäder. Monatsschr. f. physik.-diät. Heilmethoden. .No. 1. 1909.
53) H. Kisch, Die Balneotherapie der Anämien. Monatsschr. f. physik.-diät. Heilmethoden. No. 3. 1909.
54) H. L. Fellner, Ueber die physiologische Wirkung der Kohlensäurebäder. XXX. Congress d. balneol. Gesellsch. Berlin. Monatsschr. f. physik.-diät. Heilmethoden. No. 24. 1909.
55) B. Skórczevski, Das Verhalten der Arterien und Venen unter der Wirkung des CO_2-Stromes (poln., franz.). Bull. de l'acad. de science de Cracowie. 1878.

Englische Literatur: Saundby, Bezby-Thorne, Brit. med. journ. 1895. — Kinskote, Campbell, Lancet. 1896. — Graigner, Leith, Lancet. 1896.

Französische Literatur: Huchard, Extr. du bull. de l'acad. de méd. 1903. — Wybauw, Arch. génér. de méd. 1904. Extr. de méd. journ. de Bruxelles. 1904. — Laussedat, Extr. des annales d'hydrol. 1905.



V.

Zur Opsoninreaction: Methodisches und Beobachtungen.

Von

Hans Kronberger, Freiburg i. B.

(Mit 2 Mikrophotogrammen im Text.)

Die complicirte Methode und Technik der Opsoninbestimmung, wie sie ursprünglich von Wright angegeben und von Bine und Linner (1) ausführlich beschrieben wurden, liefern nur dem geübtesten Untersucher hinreichend brauchbare Resultate. Weniger umständlich ist die von Kämmerer (2) publicirte klinische Methode der Opsoninbestimmung, die ausser der vereinfachten Technik noch andere Vortheile besitzt; trotzdem ist sie ebensowenig wie die ältere Methode frei von den Fehlerquellen, welche die Ergebnisse beider Verfahren mit Naturnothwendigkeit durchaus unsicher erscheinen liessen. Diese, theils in der Technik selbst, theils in der Berechnungsart des opsonischen Index begründeten Fehlerquellen habe ich durch eine im Vergleich zu den früheren Verfahren keineswegs complicirtere Methode auszuschalten versucht. Die bei einem Falle von abgeschwächtem Lungenmilzbrand[1]) ermittelte Brauchbarkeit der Resultate und die ausnahmslos tadelfreien Präparate, die sich auf Grund dieser verbesserten Opsoninmethode erzielen liessen, mögen rechtfertigen, sie mitzutheilen und im Anschluss daran einige interessante, die phagocytäre Reaction betreffende Beobachtungen anzuführen.

I.

Das Ziel der verbesserten Methode, auf Grund tadelloser Präparate mit unzweideutigen Bildern möglichst sichere Resultate zu erhalten, wird durch folgende Principien erreicht:

1. An dem Patienten wie an der Controlperson wird die Blutentziehung während der Verdauungsleukocytose vorgenommen. Aus dem Blut wird der für das Zustandekommen der Opsoninreaction indifferente und die Ausführung der Untersuchung störende Bestandtheil, das Fibrin, ausgeschieden. Das defibrinirte Blut enthält nun die zur Opsoninreaction erforderlichen quantitativ und qualitativ so wenig als möglich veränderten Componenten: Serum und besonders reactionskräftige weisse Blutzellen.

2. Zur Herstellung von Emulsionen der in Frage stehenden Bakterien bedient man sich am vortheilhaftesten junger, nicht abgetödteter Reinculturen.

1) März-October 1909; Sanatorium Schatzalp-Davos (Herren Dr. Luz. Spengler und Dr. Neumann).



3. Zur Färbung der Opsoninpräparate, namentlich für solche, die mit Bakterien beschickt sind, welche gewöhnlich einer specifischen Färbung bedürfen, kommen schonende, Bakterien und Leukocyten in vollkommener Weise fixirende Verfahren zur Verwendung.

4. Der opsonische Index wird durch Auszählung nicht von einzelnen, sondern von Serienpräparaten, die in bestimmten Intervallen aus dem Blut-Bakteriengemisch des Patienten und der Controlperson angefertigt werden, bestimmt.

Zur Ausführung der Methode sind erforderlich:

a) Das Blut des Patienten, dessen opsonischer Index einer Bakterienart gegenüber bestimmt werden soll. Die Blutentnahme wird etwa $1^1/_2$ bis 2 Stunden nach einer der Hauptmahlzeiten vorgenommen, d. h. zu einer Zeit, während welcher deutliche Verdauungsleukocytose besteht. In die mit Aetheralkohol gereinigte Fingerkuppe des Patienten wird mit einer Francke'schen Nadel oder einer gewöhnlichen Lanzette ein kräftiger Einstich gemacht. Vermittelst einer 20theiligen 1 ccm fassenden Pravazspritze, die bereits 0,25 ccm einer 0,7 proc. NaCl-Lösung[1]) enthält, wird von den grossen, auf Pressen der Fingerbeere entquellenden Tropfen das gleiche Volumen Blut aufgezogen. Die Blutkochsalzlösung wird in der Spritze gut gemischt und sodann in ein kleines, spitz auslaufendes Centrifugenröhrchen von ca. 5,5 cm Länge und 0,8 cm oberem Durchmesser ausgespritzt. Das Gläschen wird nun auf die Dauer von 5 Minuten in eine gleichmässig rotirende Centrifuge von hoher Tourenzahl gebracht. Nach Ablauf dieser Zeit wird die Hauptmasse des Fibrins, das sich aus dem Blutkochsalzgemisch abgeschieden hat, mit einem kleinen Platinhäkchen ausgehoben, nachdem man vorher den Blutkuchen einige Male an dem Rande des Gläschens abgestreift hat. — Bestimmend für die Blutentnahme während der Verdauungsleukocytose war für mich einmal der Umstand, dass man durch diese Modification am einfachsten und sichersten die zur Opsoninbestimmung erforderliche Leukocytenzahl bekommt, sodann aber hauptsächlich die Beobachtung, dass sich die während der Verdauung gewonnenen Leukocyten von denen ausserhalb der Verdauungsleukocytose gewonnenen dadurch unterscheiden, dass sie sich weit reactionsfähiger erweisen.

b) Das Blut einer gesunden Controlperson, das in gleicher Weise wie das des Patienten entzogen und behandelt wird.

c) Eine Emulsion der Bakterienart, der gegenüber der opsonische Index des Patientenblutes zu bestimmen ist. Wie schon erwähnt, bedient man sich nicht, wie gewöhnlich, abgetödteter, sondern virulenter, 24 bis 48 Stunden alter Agar- oder Gelatineculturen. Bekanntlich werden bei der Opsoninreaction die avirulenten Bakterien am leichtesten und schnellsten phagocytirt. Deshalb ist es erforderlich, durch die angegebene Maassnahme die Betheiligung von Zellen und Bakterien an der Phagocytose insofern zu reguliren, als man für die erhöhte Reactionsfähigkeit der Verdauungsleukocyten durch virulente Bakterien gewissermaassen ein ent-

1) Blut mit stärker reducirtem Hb-Gehalt wird mit 3proc. NaCl-Lösung verdünnt (Conservirung der Erythrocyten!).



sprechendes Gegengewicht schafft. — Tuberkelbacillen werden, womöglich aus dem Sputum des Patienten selbst, durch die Sublimatwaschmethode isolirt und mit verhältnissmässig geringer Schwierigkeit auf dem von C. Spengler (3) angegebenen Special-Agarnährboden für den „Humanolongus" reincultivirt. Nach Verlauf weniger Wochen steht genügendes Reinculturmaterial von Tuberkelbacillen zur Ausführung einiger Opsoninbestimmungen zur Verfügung. — 2 bis 3 Oesen der betreffenden Cultur werden in einem der oben angegebenen Centrifugenröhrchen, dessen oberer Rand an der Aussenfläche mit Vaseline bestrichen ist (Vermeidung etwaigen Herabfliessens infectiöser Flüssigkeit!), mit 1 ccm 0,7 proc. NaCl-Lösung gut vermischt und 5 Minuten lang centrifugirt. Nach dieser Waschprocedur, die wiederholt werden kann und die Bakterien von ihnen etwa anhaftenden Nährbodenresten befreien soll, wird die überstehende NaCl-Lösung decantirt. Auf den Bodensatz, der aus gewaschenen Bakterien besteht, wird 1 ccm frischer, gleichprocentiger Kochsalzlösung aufgegossen.

d) Vier Wright'sche Capillarröhrchen, deren jedes einen etwa 16 cm langen Capillaransatz und am weiten Ende einen Gummisaugballon trägt.

e) Ein Uhlenhuth'sches Reagenzgläschengestell mit 12 Röhrchen von etwa 10 cm Länge und 1 cm oberem Durchmesser. Die eine Hälfte der Reagenzgläschen soll das Blut des Patienten + Bakterienaufschwemmung aufnehmen; sie wird mit einem bunten Fettstift mit den Zahlen 10, 20 . . . . bis 60 versehen. Die anderen 6 Röhrchen, die für die Aufnahme des Normalblutes + Bakterienemulsion bestimmt sind, erhalten mit einem anderen Buntstift die nämlichen Bezeichnungen.

f) Ein Mikroskop mit homogener Oelimmersion.

g) Ein auf 37° C. gehaltener Brutschrank.

h) Sorgfältig gereinigte Objectträger und Deckgläschen. Canadabalsam.

i) Methylalkohol zur Fixirung der Ausstrichpräparate, 60 pCt. Alkohol, Carbolfuchsin nach Ziel-Neelsen und Löffler'sches Methylenblau.

Ausführung der Methode:

Zur Erzielung sicherer Resultate empfiehlt es sich, jedes Mal gleichzeitig eine Doppelopsoninbestimmung auszuführen, die eine am Blute des Patienten, die andere an der Controlperson. Mit einer der unter d) angegebenen Saugpipetten wird das in einem Centrifugengläschen befindliche defibrinirte Blut des Patienten gründlich gemischt, eingezogen und zu annähernd gleichen Quanten in die ersten 6 mit einer bestimmten Farbe markirten Reagenzgläschen vertheilt. Mit einer anderen Saugpipette entnimmt man der durch kräftiges Umschütteln homogenisirten Bakterienemulsion die eine Hälfte ihres Inhalts und bläst sie ebenfalls zu annähernd gleichen Theilen in die bereits mit Patientenblut beschickten Röhrchen aus. Auf jedes Röhrchen treffen nahezu gleiche Volumina Blut und Bakterienemulsion. Da es sich bei jeder Opsoninbestimmung um eine specifische elective Reaction der Leukocyten gegenüber einer vom Serum in bestimmter Weise beeinflussten Bakterienart handelt, so zeigt eine einfache Ueberlegung, dass die Forderung früherer

Methoden, streng gleiche Mengen von Serum, Leukocyten und Bakterienaufschwemmung zu verwenden, nicht zu Recht besteht. Unbedingt erforderlich ist nur, dass eine genügende Anzahl Bakterien auf eine bestimmte Menge Leukocyten trifft. Ebenso wie die ersten 6 Röhrchen mit Bakterienemulsion und Patientenblut werden die übrigen 6 Gläschen mit dem defibrinirten Controlblut und dem Rest der Bakterienaufschwemmung beschickt. Auf jedes der 12 Röhrchen kommt ca. 0,1 ccm Blutlösung + Bakterienemulsion. Sämmtliche Reagenzröhrchen werden nun sanft geschüttelt, mit dichten Wattebäuschchen verschlossen und auf ihrem Gestell in den auf 37° C. gehaltenen Brutschrank gebracht. Die inficirten Saugpipetten werden nach Abnahme der Gummiballons für längere Zeit zur Desinfection in concentrirte Carbolsäure eingelegt; desgleichen nach Gebrauch sämmtliche übrigen Glasröhrchen. Nach Ablauf von 10 Min. entnimmt man dem Thermostaten die beiden ersten Röhrchen, welche in verschiedener Farbe die Bezeichnung 10 tragen. Den Inhalt beider Gläschen entnimmt man vermittelst einer mittelweiten Platinöse und verarbeitet ihn sorgfältig zu je 2 Serien von gleich vielen Ausstrichpräparaten. Zweckmässig bezeichnet man auch die Objectträger mit den nämlichen farbigen Ziffern wie die zugehörigen Reagenzgläschen, mit deren Inhalt sie bestrichen wurden. Die Präparate werden zunächst an der Luft getrocknet, sodann kurze Zeit ($^1/_2$ Minute) durch Methylalkohol fixirt; die meisten Präparate werden mit Löffler's Methylenblau gefärbt. Für Säurefeste, insbesondere für die Tuberculoseerreger, empfiehlt sich zur Schonung der Leukocyten und Bakterien die Anwendung einer der von C. Spengler (4) angegebenen Farbechtmethoden, welche bekanntlich die Säure ausschalten. Am besten bedient man sich der Farbechtmethode mit Löffler's Methylenblau. Das fixirte Trockenpräparat wird vorsichtig mit Carbolfuchsin erwärmt, mit 60 proc. Alkohol abgespült und kurz mit Löffler's Methylenblau contrastirt. In der nämlichen Weise wie der Inhalt des ersten Röhrchenpaares wird in Intervallen von 10 zu 10 Minuten auch derjenige der übrigen zu Färbepräparaten verarbeitet. Nach Färbung sämmtlicher Präparate nimmt man die Bestimmung der phagocytischen Zahlen für Patienten- und Controlblut vor. Man bestimmt also die Menge Bakterien, welche man nach Durchzählung gleich vieler Leukocyten beiderseits durchschnittlich von je einem Phagocyten aufgenommen findet. Diese Bestimmung wird dem Untersucher sehr wesentlich erleichtert durch die absolute Sauberkeit und Uebersichtlichkeit der Präparate, in denen das normale Blutbild gewahrt erscheint, falls sie nur mit einiger Sorgfalt angefertigt wurden. In jedem Gesichtsfeld finden sich durchschnittlich wenigstens 1—2 vollkommen fixirte Leukocyten. Zufällige, störende Zusammenballung von Bakterien lässt sich nirgends beobachten. Zweifel über wirkliche intracelluläre Lagerung oder blosse supracelluläre Lagerung der Bakterien sind fast immer ausgeschlossen. Der opsonische Index des Patientenblutes wird schliesslich, wie bekannt, dargestellt durch den Quotienten aus der phagocytischen Zahl des Patientenblutes und derjenigen des Normalblutes. Wie weiter unten noch ausgeführt wird, ermöglicht es die Intervallentnahme der Blut-Bakterienmischung und ihre Verarbeitung zu Serienpräparaten, die Werthe der phagocytischen Zahlen



und damit den opsonischen Index selbst weit genauer zu bestimmen als vermittelst der früheren Methoden.

II.

In diesem Abschnitt führe ich Beobachtungen an, welche ich selbst gelegentlich wiederholter Opsoninbestimmungen mit eigener Methode an Milzbrandblut machte. Die wichtigsten von ihnen habe ich auch bei der Phagocytosendarstellung aus tuberculösen Sputis und in Präparaten bestätigt gefunden, die der Bestimmung des opsonischen Index bei Tuberculösen nach exact ausgeführter Wright'scher Methode gedient haben.

1. Die phagocytische Zahl für Patienten- und Controlblut erhöht sich bei der Temperatur von 37° C. ziemlich rasch direct proportional der Dauer der gegenseitigen Einwirkung von Blut und Bakterienaufschwemmung. Die Werthe beider phagocytischen Zahlen erreichen ihr Maximum so gut wie niemals gleichzeitig. Daher kann die Vorschrift der bisherigen Methoden, die Bestimmung des opsonischen Index 25 bis 30 Minuten nach Einstellung des Blut-Bakteriengemisches in den Brutschrank vorzunehmen, dadurch zu einer Hauptfehlerquelle bei der Berechnung werden, als sich diese Zeit als zu kurz erweist. Es kann beispielsweise die durch eine der früheren Methoden ermittelte Gleichwerthigkeit des opsonischen Index des Patientenblutes mit dem des Normalblutes nur eine scheinbare sein; in Wirklichkeit ist der zu bestimmende Index dem normalen gegenüber entweder erhöht oder zu niedrig. Ersteres ist der Fall, wenn nach Ablauf der vorgeschriebenen kurzen Zeit die phagocytische Zahl des Patientenblutes ihren Maximalwerth bereits erreicht hat, nicht aber die des Normalblutes, letzteres hat bei umgekehrtem Verhältniss statt. Diese Fehlerquelle lässt sich so gut wie vollständig nur dadurch ausschalten, dass man die Zeit der Einwirkung der Bakterienemulsion auf das Blut erhöht, das Blut-Bakteriengemisch in bestimmten Intervallen dem Brutschrank entnimmt und Serienpräparate anfertigt. Man erhält am besten einen Einblick in das Verhalten des opsonischen Index, wenn man nicht, wie es bisher üblich war, nach kürzerer Zeit, beispielweise nach 25—30 Min. **eine** vergleichende Zählung der phagocytirten Bakterien vornimmt, sondern wenn man die durch vielfache Zählungen der einzelnen Proben (also nach 10, 20, 30 . . . 60 minutenlangem Verweilen im Brutschrank) gewonnenen Resultate **curvenmässig** darstellt. Bei erhöhtem opsonischen Index zeigt die Curve einen viel steileren Anstieg als bei der Controlperson. Umgekehrt wird ein Absinken des opsonischen Index sich durch einen weit flacheren Curvenanstieg zu erkennen geben.

2. Hat man auf die zugehörigen Serienpräparate die gleiche basische Anilinfarbe (z. B. Löffler's Methylenblau) gleich lange Zeit einwirken lassen, so ist mitunter an den frei und intracellulär gelagerten Bakterien der einen Präparate gegenüber denen der anderen ein deutlicher Unterschied in der Färbungsintensität zu bemerken. Constant lassen sich ferner im Control- und Patientenblut Phagocyten auffinden, die in ihrem Protoplasma so schwach gefärbte Bakterien neben anderen wohl tingirten einschliessen, dass die Bakterienconturen eben noch angedeutet erscheinen.



Als Criterium einer bestimmten bactericiden Wirkung des Serums oder der Leukocyten ist diese oft sehr auffallende Färbungsdifferenz leider nicht zu verwerthen.

3. Sehr bemerkenswerth ist das Verhalten der verschiedenen Leukocytenarten bei der Opsoninreaction:

α) Phagocyten κατ' ἐξοχὴν sind die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten. Sie betheiligen sich mit Kern und Protoplasma an der phagocytären Reaction. Aus den gut fixirten Bildern, wie sie die nach der beschriebenen Methode angefertigten Präparate darbieten, kann man sich von dem Modus der Bakterienaufnahme in die Leukocyten eine klare Vorstellung machen. Das Princip des Vorgangs soll kurz skizzirt werden. Befindet sich ein aufnahmefähiges Bakterium im engsten Bereiche eines Leukocyten, so bringt letzterer seinen durch die Temperatur von 37° C. geförderten positiven Chemotropismus dem Bakterium gegenüber zunächst dadurch zum Ausdruck, dass er ihm einen Protoplasmafortsatz entgegensendet. Dieses Pseudopodium theilt sich an dem einen Pol des von ihm berührten Bakteriums in zwei feine Ausläufer, die sich je einer Längsseite des Stäbchens anlegen, um sich am anderen Bakterienpol wieder mit einander zu vereinigen. Gleichzeitig finden intracelluläre Umlagerungen von Seiten des übrigen Protoplasmas und des Kerns statt, welche die Unterbringung der Bakterien ermöglichen. Der Kern ist in jedem Falle gezwungen, der Bewegung des sich ausstülpenden Protoplasmas zu folgen; durch seine Dislocation entsteht an Stelle seiner ursprünglichen Lagerung eine echte Vacuole, die von exact bogen- oder kreisförmigen Linien begrenzt ist, und deren Volumen etwa dem des Kerns resp. eines seiner dislocirten Lappen entspricht. Wird jetzt nach Ueberschreitung seiner Elasticitätsgrenze der Protoplasmafortsatz — wohl passiv — wieder eingezogen, so gleitet dadurch der dislocirte Kern in seine frühere Stellung zurück. Das Bakterium dagegen wird in die neue Vacuole eingelagert, welche der Kern nach seiner Verdrängung aus der Basis des Pseudopodiums zurückgelassen hat. Je voluminöser und je vieltheiliger der Kern eines Leukocyten gestaltet ist, desto grössere oder desto mehr Bakterien einschliessende Vacuolen finden wir am Ende der Opsoninreaction in der Zelle. Durch die phagocytäre Reaction wird der Kern stets in seiner normalen Form verändert und ist gewöhnlich so gelagert, dass er den möglichst geringen Raum in der Zelle einnimmt; wir finden ihn manchmal in Gestalt eines schmalen verzweigten Chromatinstreifens hart an der Zellperipherie oder sogar ganz oder theilweise aus dem normalen Bereich der Zellconturen vorgebuchtet. Es ist anzunehmen, dass sich die beschriebenen Vorgänge, begünstigt durch die grosse Excursionsfähigkeit des meist wohl gegliederten Leukocytenkerns, sehr rasch und gleichzeitig vielleicht an verschiedenen Theilen der Zellcircumferenz abspielen. Durch die Vacuolenbildung wird das Volumen der Leukocyten bisweilen sehr beträchtlich vergrössert. — Zu Beginn einer Opsoninbestimmung (nach Verlauf von etwa 10—20 Minuten) sind die Bakterien fast ausschliesslich in protoplasmatische Vacuolen eingeschlossen. In den Endphasen einer maximalen Phagocytose finden wir auch vom Kern angenommene Bakterien, die dann vielfach durch eine

schmale kapselartige Zone von der Chromatinsubstanz abgesetzt erscheinen. Die Frage, ob die Bakterien wirklich in die Kernsubstanz eingelagert sind oder ihr nur aufgelagert, lässt sich mit Sicherheit auch aus den aufs vollkommenste fixirten Ausstrichpräparaten nicht entscheiden. Da sich jedoch in Schnittpräparaten, welche die Zellen in situ fixirt enthalten, bisher niemals Phagocytenkerne mit Einschluss von Bakterien oder anderen körperlichen Elementen nachweisen liessen[1]), so kommt auch bei der Opsoninreaction nur eine blosse Auflagerung, eine Agglutination von Bakterien auf die Chromatinsubstanz in Betracht. Diese Auflagerung darf aber keinesfalls als rein zufällige betrachtet werden, da sie durch die für den Leukocytenkern specifische physikalische Beschaffenheit (Form, Klebrigkeit) und, wie weiter unten gezeigt wird, vornehmlich durch die chemische Constitution seines Chromatins bedingt ist.

β) Ausser den polymorphkernigen Leukocyten betheiligen sich auch die sogenannten Uebergangsformen an der opsonischen Reaction. In den mit Löffler's Methylenblau gefärbten Präparaten präsentiren sie sich als Zellen, die den grossen „mononucleären" Leukocyten an Grösse etwas nachstehen und einen ein- oder mehrfach eingebuchteten Kern besitzen. Die Chromatinsubstanz des Kerns ist sehr wenig differenzirt und zeigt sich mit Methylenblau deutlich blaugrau gefärbt. Auch bei diesen Uebergangsformen nehmen Kern und Protoplasma activen Antheil an der Phagocytose, jedoch besteht im Gegensatz zu den neutrophilen Leukocyten ein bemerkenswerther Unterschied darin, dass die Bakterien ausschliesslich in die Vacuolen des Protoplasmas aufgenommen werden und die Bakterienauflagerung auf den Kern fehlt. Finden wir in der Regel auch keine Bakterien auf dem Kern, so dient er, zu schliessen aus seinen mannigfaltigen Formveränderungen, bei der Phagocytose doch den gleichen Functionen wie der Leukocytenkern, soweit ihm seine grössere Plumpheit und geringere Gliederung überhaupt Excursionen gestatten.

γ) Am indifferentesten verhalten sich die Lymphocyten bei der Opsoninreaction. Wohl sehen wir hier und dort in Gesichtsfeldern Lymphocyten mit kürzeren oder längeren Protoplasmafortsätzen, wohl selten auch einen Lymphocytenkern an einer seiner Berührungsstellen mit dem Zellrand durch ein Bakterium mehr oder weniger eingebuchtet, nirgends aber treffen wir auch nur einen Lymphocyten, dessen Protoplasma Bakterien einschlösse oder dessen Kernsubstanz Bakterien aufgelagert wären! Diese interessante Beobachtung findet ihre theilweise Erklärung zunächst in mechanischen Momenten. Von ihnen spielen das Missverhältniss zwischen Kern- und Protoplasmavolumen, das die zum Zustandekommen der Phagocytose erforderlichen beiderseitigen Excursionen unmöglich macht, sowie der plumpe und ungegliederte Kern eine wesentliche Rolle. Da man jedoch in einigen Gesichtsfeldern Lymphocyten ohne Bakterieneinschluss findet, bei denen das Volumverhältniss zwischen Kern und Protoplasma kein absolutes Hinderniss für die Phagocytose abzugeben brauchte, so sind die angegebenen mechanischen

1) Nach mündlicher gefälliger Mittheilung des Herrn Prof. Dr. Schridde (Freiburg i. B.).



Factoren allein zu einer befriedigenden Erklärung ebensowenig ausreichend als etwa die Herleitung dieser Indifferenz der Lymphocyten aus der besonderen physikalischen Beschaffenheit ihrer Kernsubstanz.

Welche hauptsächlichen, in der Zellbiologie begründeten Factoren ätiologisch für den negativen Bakteriotropismus der Lymphocyten in Betracht kommen, ist unbekannt. Dagegen müssen wir annehmen, dass die chemische Constitution des Zellinhaltes für das Zustandekommen und das Maass der Phagocytose insofern von Bedeutung ist, als sie unverkennbar den Chemotropismus der aufzunehmenden Bakterien den Zellen gegenüber beeinflusst. Auch die Bakterien selbst nehmen, abgesehen von ihrer Beeinflussung durch das Serum (Opsonine), vermöge gewisser

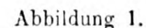
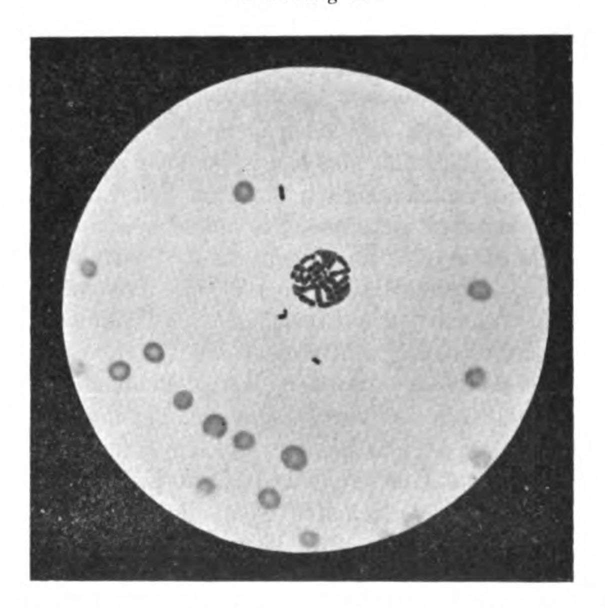


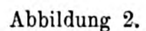
Abbildung 1.

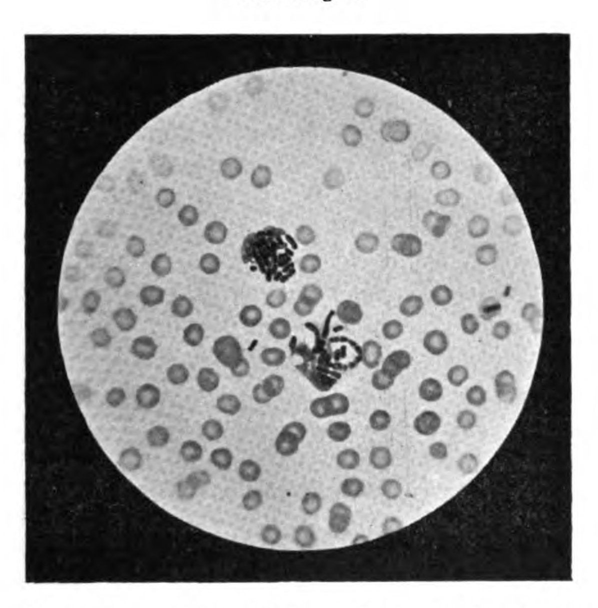


Milzbrandbacillen-Normalblut. Färbung: Löffler's Methylenblau. Das Gesichtsfeld zeigt einige völlig erhaltene Erythrocyten, im Centrum einen gut fixirten Leukocyten mit Einschluss von Anthraxbacillen. Die für jede Phagocytose charakteristische Deformirung des Kerns und die Randstellung seiner einzelnen Lappen ist gut zu erkennen.

„Richtungskräfte", nicht zu unterschätzenden Antheil an der opsonischen Reaction, eine Thatsache, die in der modernen Immunitätslehre nicht die gebührende Betonung findet. Pfeffer (5) hat zuerst durch seine klassischen Versuche als Ursache für die Chemotaxis von Pflanzensamenzellen (Farnen) Substanzen bestimmter chemischer Beschaffenheit (z. B. Traubenzucker, Apfelsäure u. a.) nachgewiesen. Ein lehrreiches Beispiel für die Beeinflussung beweglicher thierischer Zellen durch bestimmte chemische Stoffe bietet uns der Chemotropismus thierischer Samenfäden gegenüber den Secreten der weiblichen Genitalien. Wie Chrobak (6), Seligmann (7) und O. Loew (8) festgestellt haben, reagiren die Spermatozoen positiv chemotactisch gegen den alkalischen Cervicalschleim, negativ gegen das

saure Vaginalsecret. Alle jenen Reize, welche in den angegebenen Beispielen durch gewisse chemische Substanzen an den Zellen ausgelöst werden, bezeichnet man als „Richtungsreize“. Es ist überaus wahrscheinlich, dass auch bei jeder phagocytären Reaction derartige Richtungsreize durch Vermittelung der chemischen Constitution des Zellinhaltes an den einzuschliessenden Bakterien ausgelöst werden. Durch eine besondere Färbemethode (9) mit neutraler Malachitgrün- oder auch Methylenblaulösung wässeriger Concentration lässt sich der überzeugende Nachweis dafür erbringen, dass das Kernchromatin der Lymphocyten deutlich sauer, das der neutrophilen Leukocyten alkalisch reagirt, während die Kernreaction der Uebergangsformen als neutral (amphoter) zu bezeichnen ist.


Abbildung 2.



Milzbrandbazillen-Normalblut. Färbung: Löffler's Methylenblau. Im Gesichtsfeld finden sich zahlreiche gut erhaltene Erythrocyten, in der Mitte zwei neutrophile, vollkommen fixirte Leukocyten mit Einschluss resp. Auflagerung zahlreicher Milzbrandstäbchen. Der obere Leukocyt befindet sich im Zustand maximaler Phagocytose, im Protoplasma des unteren sind einige kleinere der beschriebenen Vacuolen zu sehen. Dem Kern der gleichen Zelle sind nahe der linken Peripherie zwei sehr schwach gefärbte Milzbrandbacillen, deren Conturen eben noch wahrzunehmen sind, aufgelagert[1]).

Bei der Opsoninreaction verhalten sich also die in Betracht kommenden Bakterien positiv chemotactisch gegen die neutrophilen Leukocyten mit ausgesprochen alkalischer Chromatinreaction, negativ chemotactisch gegen die Lymphocyten mit deutlich saurer Reaction ihrer Kernsubstanz; entsprechend dem chemischen Charakter ihres Chromatins finden wir die Fähigkeit der Uebergangsformen zur Phagocytose vermindert.

1) Das reproducirte Mikrophotogramm lässt leider die beiden blass gefärbten Stäbchen nicht erkennen. Die 2 hellen, nebeneinander in der linken Kernpartie sichtbaren Punkte markiren die Berührungsstelle der S-förmig gelagerten Bakterien an je einem Polkörperchen.



	Phagocytose Protoplasma	Auflagerung Kern	Chromatinreaction
Leukocyten	+	+	alkalisch
Uebergangsformen	+	—	neutral
Lymphocyten	—	—	sauer

Kommt der Phagocytose ohne Serumeinwirkung auch nicht die Bedeutung zu, die ihr Metschnikoff früher beimass, so sollen doch die drei letzten Abschnitte dieser Arbeit gezeigt haben, dass auch die Wechselbeziehungen zwischen bestimmten Leukocytenarten und Bakterien an und für sich eine hervorragende Rolle bei der Opsoninreaction spielen. Da die Phagocytose der meisten Bakterien durch vorausgehende Serumeinwirkung gefördert wird, bei manchen ohne sie überhaupt nicht zustande kommt, so ist der Hauptantheil an der phagocytären Reaction den baktericiden Stoffen des Serums, die wir Opsonine nennen, zuzuschreiben. Will man die Opsonine, welche — jedenfalls durch Virulenzabschwächung — die betreffenden Bakterien zur Phagocytose geeignet machen, auch nicht mit den Alexinen identificiren, so muss man sie doch unbedingt als ihnen sehr nahestehend betrachten. Beide stellen Hauptcomponenten der gesammten baktericiden Kraft des Serums dar, beide zeigen gegen äussere Einflüsse gleiches Verhalten (Thermolabilität z. B.) und beanspruchen schliesslich zu ihrer vollen Wirkung die gleichen Factoren, von denen wohl beiderseits den chemischen die Hauptbedeutung zuzuerkennen ist.

Zur Illustrirung des Textes habe ich der Arbeit 2 Mikrophotogramme beigegeben, welche durch meinen Freund, Herrn C. Schmidt-Davos, von zwei nach der beschriebenen Methode angefertigten Präparaten ausgeführt wurden. E. Leitz: $^1/_{12}$ Oel-Immersion, Ocular 3. Von einer Berechnung der Vergrösserung wurde als unwesentlich Abstand genommen.

Literatur.

1) Bine und Linner, Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 51.
2) Kämmerer, Ebenda. 1908. No. 20.
3) Spengler, C., Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. Bd. 6.
4) Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 9.
5) Pfeffer, Untersuchungen a. d. bot. Institut. Tübingen. 1. u. 2.
6) Chrobak, Wiener klin. Wochenschr. 1901. No. 51.
7) Seligmann, Centralbl. f. Gynäkol. Jahrg. 20.
8) Loew, O., Sitzungsb. d. Wiener Akad. d. Wissensch. 1902.
9) Kronberger, H. und A. Pappenheim, Folia haematol. Jahrg. 4. Suppl. I. S. 51. ff.



VI.

Zur Digitalisprüfung am Froschherzen, insbesondere zur wechselnden Widerstandsfähigkeit der Temporarien gegen Digitalis.

Von

Dr. **Focke,** Düsseldorf.

Während in Privatlaboratorien die Wirkungsstärke von Präparaten der Digitalisgruppe seit Jahren physiologisch gemessen wird, harrt die Frage, auf welche Weise eine solche Messung amtlich geschehen soll, noch der Lösung. Eine Förderung dieser Frage hat vor Kurzem Walther Straub gebracht durch einige „Quantitative Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung“ [1]). Auf die physiologisch interessanten Ergebnisse dieser Arbeit möchte ich nicht eingehen, sondern daraus nur die Methode hervorheben, die der Verfasser aufstellt, um am isolirten Froschherzen die Stärke verschiedener Strophanthinlösungen zu bestimmen. Er weist die Verwendung eines künstlichen Kreislaufs, z. B. des Williamsapparates, als dazu ganz ungeeignet mit triftigen Gründen ab. „Die specielle Anordnung des Versuchs muss diejenige sein, in der das Herz am meisten geschont wird.“ Straub verwandte deshalb seinen kleinen Canülentrichter, dessen Füllung keinen grösseren Druck ausübt als den von 2—3 cm Wasserhöhe, wie er normaler Weise im Froschventrikel besteht. Diese Füllung kann durch eine Spritze einfach und rasch gewechselt werden. Unter allen bekannten Methoden der Prüfung am isolirten Froschherzen scheint mir diese noch am ersten zu quantitativen Zwecken einen weiteren Ausbau zu verdienen. In der jetzigen Form ist sie freilich für die Praxis noch kaum brauchbar. Denn Straub giebt bloss vier verschiedene „Stufen“ der Wirkung an, die hervorgerufen werden von Lösungen mit einem Concentrationsverhältniss von $1 : {}^1/_2 : {}^1/_4 : {}^1/_8$, sodass sich jede unterscheidbare Concentration zu ihrer Nachbarin verhält wie 1 : 2 oder umgekehrt. Da nun aber die Wirkungswerthe der praktisch zur Prüfung kommenden Proben bei 10 proc. Digitalisinfusen zwischen 3,0 und 6,0, sowie die der 10 proc. Strophanthustincturen zwischen 50 und 120 (meiner Skala) zu liegen pflegen, also

---

1) Biochemische Zeitschrift. 28. Bd. 5. u. 6. H. 1910. S. 392 ff.



Gruppe	Datum	Temperatur (Keller) Zimmer (aussen)	Brett	Rana Tempor. Quelle und Datum des Bezugs	Geschlecht	Gewicht p	Injicirte Flüssigkeitsmenge, relativ
1	29. 11. 1910	(9,5) i. Zimmer Morgens 11, Mitt. 17, jetzt 19,5 bis 20 (aussen ca. 8).	18 bis 19	Bonn, Mitte Sept. gefangen, also $2^1/_4$ Mon. nüchtern.	männl. " " " "	23,3 31,4 29,0 31,0 28,0	$^1/_{40}$ + + + + + +
2	29. 11. 1910	do.	do.	Berlin, angeblich frisch gefangen (hier am 24. November).	" " " " "	22,4 40,0 41,5 32,5 22,5	+ + + + +
3	30. 11. 1910	(9,5) i. Zimmer Morgens 13, Mitt. 17, jetzt 19,5 bis 20,5 (+ 7).	21,5 bis 22,5	Bonn, wie oben.	" weibl. " männl. weibl.	22,0 18,5 29,4 38,8 37,0	+ + — + +
4	30. 11. 1910	do.	do.	Berlin, wie oben.	männl. " " " "	32,2 27,0 37,0 27,3 21,5	$^1/_{40}$ $^1/_{40}$ + — —
5	17. 12. 1910	(11,5) im Zimmer Morg. 15, Mitt. 16, jetzt 20—21 (+ 13).	24,5 bis 25,5	Mettmann bei Düsseldorf, Ende Sept. gef., also 2 Mon. nüchtern, aber zieml. munt.	" " " " weibl.	22,5 26,4 31,8 23,5 34,2	$^1/_{40}$ $^1/_{40}$ — — — —
6	17. 12. 1910	do.	do.	Berlin, wie oben, 3 Wochen nüchtern.	männl. " " " "	24,0 22,4 20,0 21,5 27,3	— — $^1/_{40}$ — — —
7	15. 2. 1911	(7) im Zimmer Morgens 11, Mitt. 17, jetzt 19 bis 20 (+ 3)	23 bis 23,5	Bonn, im Octob. gef., also 4 Mon. nüchtern (hier seit gestern).	" " " " "	27,5 42,0 36,0 26,5 16,0	+ $^1/_{40}$ $^1/_{40}$ + $^1/_{40}$
8	15. 2. 1911	do.	do.	Berlin, wie oben, also fast 3 Mon. nüchtern.	" " " " "	34,5 21,0 41,0 30,0 29,0	$^1/_{40}$ + $^1/_{40}$ + $^1/_{40}$

das Verhältniss 1 : 2 dabei nur selten überschritten wird, so würden alle Proben im Verhältniss zu ihrem mittleren Testpräparat immer nur zwischen 2 der obigen Stufen fallen; während z. B. nach meiner Methode ein Wirkungsunterschied von 10 pCt. mit Sicherheit erkennbar ist und also das Intervall 1 : 2 durch etwa 8 unterscheidbare Stufen ausgefüllt wird.

Demnach müsste die Straub'sche Methode vor allem empfindlicher gemacht werden. Als ein Mittel, das hierzu führen könnte, betrachte ich den Ersatz der Esculenten durch Temporarien, in deren Bevor-

Injicirte Dosis d	Herzfrequenz vor der Injection		Zeit bis zum Kammerstillstand		Valor $= \frac{p}{d \cdot t}$	
	in der Minute	Durchschnitt	t	Durchschnitt	v	V
0,7	45		$10^1/_2$		3,2	
0,9	40		$(21^1/_2)$		—	
0,8	56	$48^1/_4$	$12^1/_4$	$10^9/_{16}$ (zu hoch)	2,9	— 1) (3,2)
0,9	56		$10^1/_2$		3,3	
0,9	45		9		3,4	
0,6	54		$8^1/_4$		4,5	
1,1	59		$9^1/_4$		3,9	
1,2	50	$56^4/_5$	$9^2/_3$	9	3,6	4,0
0,9	50		8		4,5	
0,6	61		10		3,7	
0,6	63		$8^3/_4$		4,2	
0,5	48		(6)		—	
0,7	58	53	$9^1/_4$	$9^1/_4$	4,5	4,3
1,0	43		$11^1/_2$		3,4	
1,0	54		$7^1/_2$		5,0	
0,8	60		8		5,0	
0,7	62		$8^1/_4$		4,6	
1,0	57	64	8	$9^9/_{20}$	4,6	4,4
0,65	66		9		4,6	
0,5	77		14		3,1	
0,55	55		8		5,1	
0,65	60		$9^3/_4$		4,2	
0,75	56	58	$(5^1/_2)$	$9^7/_{16}$	—	4,7
0,5	54		11		4,3	
0,8	65		8		5,3	
0,5	70		9		5,3	
0,55	54		(19)		—	
0,45	57	61	$9^1/_2$	9	4,7	5,0
0,5	67		$8^2/_3$		5,0	
0,65	60		$8^1/_2$		4,9	
0,75	48		7		5,2	
1,0	54		10		4,2	
0,9	56	54	10	9	4,0	4,4
0,7	56		$8^3/_4$		4,3	
0,4	57		9		4,4	
0,85	58		$7^1/_4$		5,6	
0,45	50		$9^1/_2$		4,9	
1,1	50	54	9	9	4,1	4,5
0,8	54		$9^1/_2$		4,0	
0,7	58		10		4,1	

1) V nicht auszurechnen, weil der Zeitdurchschnitt zu hoch war.

zugung ich Schmiedeberg beistimme. Am ganzen Thier ist das Temporarienherz gegen Digitalis ja so deutlich empfindlicher als das Esculentenherz, das man auch bei seiner Isolirung die Erreichbarkeit einer ausgedehnteren Skala erwarten muss. Wenn die Beschaffung der Thiere zu den geeigneten Zeiten (Frühling und Herbst) betrieben wird, so dürfte man sie auch in der nöthigen Zahl und Grösse erhalten können.

Damit komme ich zu der für Prüfungen, ebenso am isolirten Herzen wie am ganzen Thier gleich wichtigen Frage nach der verschiedenen

Widerstandsfähigkeit der Temporarien gegen Digitalis. Ueber die Wege, auf denen eine möglichste Constanterhaltung der Reactionsfähigkeit bei den ganzen Thieren zu erstreben und zu erreichen ist, habe ich ja schon früher verschiedene Erfahrungen mitgetheilt. Straub hält es noch für zweifelhaft, ob andere Untersucher diese Factoren am ganzen Thier in gleicher Weise zu meistern vermöchten (l. c. S. 407). Vermuthlich ist auch ihm, ebenso wie mir bekannt geworden, dass der eine oder andere pharmakologisch erfahrene Untersucher sich vergeblich damit bemüht hat. Aus letzterem Grunde betrachte ich es weiter als meine Aufgabe, auf alle Ursachen zu fahnden und hinzuweisen, die einer gleichmässigen Reaction hinderlich sein könnten. Und deswegen halte ich es auch nicht für überflüssig, hier erneut den Einfluss der Temperatur zu betonen. Die Temperatur ist früher meistens ausser Acht gelassen worden und das hat sicher zu manchen Fehlschlüssen geführt; jetzt wird sie auch bei Untersuchungen am isolirten Herzen beachtet[1]).

Auf einen weiteren Factor ist im letzten Jahre die Aufmerksamkeit gelenkt worden, nämlich auf die Herkunft der Frösche. Schon vor 2 Jahren war mir in dieser Zeitschrift Gelegenheit gegeben, zu bemerken, dass ich Temporarien aus verschiedenen Gegenden Deutschlands verglichen hätte, nämlich vom Nieder- und Mittelrhein, aus dem bergischen Land und (je einmal) aus dem Elsass und der Lausitz[2]). Diese Vergleiche waren immer zur Sommerzeit geschehen. Dann hatte im vorigen Jahre der über Dänemark hinaus bekannte Apotheker Madsen in Kopenhagen aus Interesse für die Frage der Reactionsunterschiede die sehr dankenswerthe Freundlichkeit, mir im Mai und September Temporarien zu schicken, die in der dortigen Gegend frisch gefangen waren. Diese dänischen Thiere reagirten bei mir beide Male etwa um $^1/_5$ träger als die gleichzeitig untersuchten hiesigen. Davon wurde natürlich die Annahme einer Gleichmässigkeit bei den Thieren deutschen Ursprunges nicht berührt. Ferner berichtete James Burman Fils aus dem Laboratorium de la Zyma in Aigle, dass deutsche Temporarien ihm den Valor = 5 bis 6, solche aus der schweizer Ebene dagegen V = 3 bis 4, und solche aus 1500 m Höhe nur V = 1,2 bis 1,5 ergeben hätten[3]). Hierauf sagte ich mir, dass vielleicht doch, gegenüber dem mehr ozeanischen Klima hier in Westdeutschland, das mehr continentale Klima Berlins nachtheilig wirken könnte auf die Temporarien, die gegebenen Falls dort zur Erwägung einer Prüfungsvorschrift gebraucht würden. Ich konnte dann durch die liebenswürdige Vermittelung des Herrn Reg.-Raths Dr. Rost vom Kaiserl. Gesundheitsamt noch im November eine Sendung frisch gefangener Temporarien der Berliner Umgegend erhalten. Diese habe ich dann an 5 Tagen gleichzeitig mit rheinischen Thieren untersucht und zwar zunächst, weil ich hier so spät im Jahre keine frischgefangenen mehr bekommen konnte, nur mit solchen, die schon länger gefastet

1) Z. B. im Straub'schen Laboratorium, wie die Arbeit von Trendelenburg zeigt. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1909.

2) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., VII. Bd. 1909.

3) Journ. Suisse de Chinine et Pharm. 2. Juli 1910. No. 27. p. 412.



hatten. Vielleicht hat die in der Tabelle folgende Zusammenstellung der Befunde einiges Interesse für diejenigen, die selbst nach meiner vorjährigen Beschreibung[1]) ähnliche Prüfungen anstellen wollen.

Die Thiere wurden Morgens um 9 Uhr aus dem Keller in das Zimmer gebracht, und zwar zu je 3 in einem Einmacheglas. Die Gläser stehen hoch neben dem Wandthermomether und sind mit Papier zugebunden, in das mehrere grössere Oeffnungen geschnitten sind, sodass die Zimmerluft von der gemessenen Wärme beständig freien Zutritt hat. Die Zeit der Untersuchungen war immer Nachmittags von 6—8 Uhr. Das hier notirte Gewicht der Thiere ist das nach der Tödtung festgestellte. Das 10 proc. Infus von Fol. Digit. titr. 1909 war an jedem Tage neu bereitet. Als Grunddosis der Injection habe ich, wie auch sonst, $^1/_{40}$ des Thiergewichts betrachtet; wenn mehr gegeben wurde oder weniger, so ist das durch die Zeichen + oder — angemerkt. Wenn dieses Zeichen innerhalb einer zusammengehörigen Gruppe wechselt, so lag der Anlass dazu entweder darin, dass die Herzfrequenz einen Ausgleich forderte (bei hoher Frequenz etwas niedrigere Dosis und umgekehrt) oder darin, dass die bis dahin erzielte Durchschnittszeit zu weit über oder unter dem nöthigen mittleren Maass von ca. $9^1/_4$ Minuten lag (vgl. Archiv d. Ph. 1910, S. 364). — Die Untersuchung am ersten Tage geschah ohne Erwärmung des Kastens, auf dem die Froschbrettchen liegen, am folgenden Tage bei der für die Jahreszeit normalen Erwärmung, am 3. und 4. Tage bei einer höheren Temperatur und später noch einmal bei der für die Jahreszeit normalen Erwärmung. Die eine (am 1. Decbr.) bei erhöhter Wärme gewonnene Serie, die keine Besonderheiten ergab, habe ich aus der Tabelle als überflüssig fortgelassen. Im Uebrigen bringt die Tabelle keine Auswahl von Beobachtungen; es sind sämmtliche an den betreffenden Tagen untersuchten Thiere aufgeführt. — Die Temperatur des Wärmekastens schwankte während der Untersuchungszeit gewöhnlich um etwa 1°, meistens ansteigend, weil die geringe Abkühlung des Kastens übertroffen wurde von der Strahlung der ca. 1,20 m höher befindlichen Gaslampe. Aber dadurch, dass ich in der Reihenfolge der Untersuchungen stets zwischen den Thieren der rheinischen und der Berliner Gruppe abwechselte, erhielt im Durchschnitt jedesmal die eine Gruppe genau die gleiche Temperatur wie die andere.

Wie man sieht, ergaben sich bei den Gruppen ohne Vorwärmung (1 und 2) natürlich Werthe, die zu gering waren. Der richtige Werth trat aber bei der für die Jahreszeit geeigneten Temperatur von 21,5 bis 22,5° (in Gruppe 3 und 4) mit Valor 4,3 bezw. 4,4 hervor. Die Temperaturerhöhung auf 24,5—25,5° steigerte den Valor (in Gruppe 5 und 6) auf 4,7 bezw. 5,0.

Die rheinischen Thiere waren in Folge des zweimonatigen Fastens etwas anämisch; daraus erklärt sich bei ihnen die überall geringere Herzfrequenz und etwas langsame Reaction. Diese Beziehung zwischen Herzfrequenz und Reactionsschnelligkeit besteht nur im allgemeinen Durchschnitt; im Einzelnen finden sich davon oft Ausnahmen. Um nun den Nachtheil, unter dem bis dahin die rheinischen Thiere durch ihre Fastenzeit gestanden hatten, einigermaassen auszugleichen, habe ich die übrigen Berliner Thiere bis Mitte Februar aufgehoben, also ebenfalls beinahe drei Monate nüchtern gelassen und sie dann verglichen mit anderen, die ich soeben aus Bonn erhalten hatte, wo sie freilich auch schon vor vier Mo-

1) Archiv der Pharmazie. 1910. H. 5.



naten gefangen, jedoch unter günstigeren Bedingungen geblieben waren. Das Resultat war sehr befriedigend. (Gruppe 7 und 8.)

Aus dem Dargelegten ergiebt sich, dass die Berliner Frösche in ihren Reactionen nirgends hinter den rheinischen zurückgestanden haben. Wo die Temperaturen von angemessener Höhe waren, d. h. bei den Gruppen 3 und 4 bezw. 7 und 8, hat sich der normale Werth des Testpräparates an allen Thieren mit oder ohne Fasten gleichmässig herausgestellt. Hiernach, sowie nach meinen früher vorgenommenen Vergleichen darf man wohl davon überzeugt sein, dass in der Widerstandsfähigkeit gegenüber Digitalis zwischen den in Deutschland gefangenen Temporarien keine nennenswerthen Unterschiede bestehen! Man kann also bei sachgemässer Einstellung der äusseren Bedingungen jederzeit mit jeder Art deutscher Temporarien zuverlässige Werthprüfungen vornehmen, wenn man neben dem fraglichen Präparat gleichzeitig das Testpräparat prüft. Dies wird, wie für die ganzen Thiere, ebenso auch für die isolirten Herzen gelten.

VII.

Ueber die Einwirkung des Phosgens auf den menschlichen und thierischen Körper.

Von

Dr. med. et phil. **Robert Müller,** Elberfeld.

Ueber die toxikologischen Wirkungen des Phosgens liegt bisher eine zusammenfassende und eingehendere Untersuchung nicht vor, obgleich dieser Stoff einerseits in der chemischen Industrie in ziemlich beträchtlichen Mengen verbraucht wird, andererseits das Phosgen als Spaltungsproduct des Chloroforms als Ursache der Nachkrankheiten der Chloroformnarkose in Betracht kommt. Mehrere am Menschen beobachtete Vergiftungen, bei denen allerdings neben Phosgen noch Phosphoroxychlorid einwirkte, waren der Anlass, diesen Körper eingehender auf seine toxikologische Wirkung zu untersuchen.

Das Phosgen, $COCl_2$, dasselbe wie Chloroformylchlorid, ist eine erstickend riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 8,2 ° (corrigirt) und dem specifischen Gewicht 1,432 bei 0 °. Es ist leicht löslich in Benzol, Eisessig und den meisten flüssigen Kohlenwasserstoffen. Von kaltem Wasser wird es nur sehr langsam zersetzt, sehr rasch dagegen von heissem unter Bildung von CO_2 und HCl. In Alkohol löst es sich unter Bildung von Chlorameisensäureester, trotz der symmetrischen Formel Cl—CO—Cl wird doch nur ein Chloratom gegen — OC_2H_5 ausgewechselt. Metalle, wie K, Zn, Sn, As und Sb entziehen ihm bei höherer Temperatur das Chlor, mit Schwefelcadmium entsteht bei 270 ° COS. Mit Ammoniak bildet es Ammoniumchlorid, Harnstoff und kleine Mengen Guanidin und Cyanursäure.

Es bildet sich aus Cl_2 und CO direct unter dem Einflusse des Sonnenlichtes (Davy), zweitens wenn man CO und CCl_4 bei 400 ° über Bimstein leitet (Schützenberger 1868), drittens aus Tetrachlorkohlenstoff und Phosphorpentoxyd bei 200—210 ° [Gustavson 1871][1]).

Das wichtigste Anwendungsgebiet des Phosgens in der chemischen Industrie liegt in der Farbstofffabrication und zwar sind es die Diphenylnaphthylmethanfarbstoffe und eine Reihe von Azofarbstoffen, bei deren Herstellung es benutzt wird.

1) Vergl. Beilstein, Organische Chemie. III. Aufl. Bd. I. S. 546.



Für die Diphenylnaphthylmethan-Farbstoffe dient es zur Herstellung des Michler'schen Ketons, des Tetramethyldiaminobenzophonons

$$CO\left\langle\begin{matrix} ClH_4N\,.\,(CH_3)_2 \\ COH_4N(CH_3)_2 \end{matrix}\right.$$

indem Dimethylanilin bei gewöhnlicher Temperatur mit der theoretischen Menge Phosgen gesättigt und das Reactionsproduct mit Wasser gefällt wird, der Niederschlag wird dann aus Alkohol umkrystallisirt[1]). Durch Einwirkung von Phenyl-α-naphthylamin auf Tetramethyldiaminobenzophenonchlorid entsteht der von Caro und Kern 1883 gefundene Farbstoff, der als Victoriablau in den Handel gebracht wird, dahin gehört weiter der von Nastvogel 1892 dargestellte Farbstoff, das Neuvictoriablau R, ferner das Nachtblau, das Victoriablau 4 R und das Wollgrün S[2]).

Eine zweite Gruppe von Farbstoffen, zu deren Herstellung das Phosgen in der Industrie benutzt wird, sind gewisse Azofarbstoffe, welchen die 2,5-Amidonaphthol-7-Sulfosäure zu Grunde liegt und die als Benzoechtorange S und Benzoscharlachmarken in den Handel gebracht werden[3]); zu dieser Farbstoffgruppe gehört auch das Baumwollgelb G, das Natriumsalz der Diamidodiphenylharnstoffdiazobisalicylsäure, welches auch unter directer Benutzung des Phosgens hergestellt werden kann[4]).

Ein weiteres Anwendungsgebiet des Phosgens in der chemischen Industrie liegt in der Herstellung gewisser pharmaceutischer Producte und zwar sind es solche von erheblicher Wichtigkeit, bei denen es verwandt wird. Einerseits sind es Kohlensäureester, von denen des Duotal, Creosotal, das Blenal, das Aristochin und Euchinin die wichtigsten sind und andererseits sind es gewisse Urethanabkömmlinge, wie das Hedonal, deren Herstellung über die Chlorocarbonate geht[5]).

Welche Bedeutung der Phosgenverbrauch in der Technik hat, geht daraus hervor, dass eine der grössten deutschen chemischen Fabriken, welche aber im Phosgenverbrauch keineswegs an erster Stelle steht, im Jahre 1906 etwa 40 000 kg, im Jahre 1907 etwas über 35 000 kg und im ersten Halbjahr 1908 etwa 18 500 kg verbrauchte.

Was die Beobachtungen am Menschen anbetrifft, so standen mir drei Fälle zur Verfügung, welche sich die Intoxication in der Farbstofffabrication zugezogen hatten. Es bot sich mir Gelegenheit, diese Fälle selbst des öfteren zu untersuchen, ich verdanke aber das vollständige Material dem Entgegenkommen des I. Arztes der Fabrik und der betreffenden Section der chemischen Berufsgenossenschaft. Keiner dieser Fälle stellt eine reine Phosgenvergiftung dar, da neben der Einwirkung von Phosgen diese Personen auch der von Phosphoroxychlorid, das bei der Weiterverarbeitung des Michler'schen Ketons zur Farbstofffabrication vielfach

1) Ebendas. Bd. III. S. 185.

2) Gustav Schulz und Paul Julius, Tabellarische Uebersicht der im Handel befindlichen künstlichen organischen Farbstoffe. 4. Aufl. 1902. S. 176 ff.

3) Friedlaender, Fortschritte der Theerfarbenfabrikation 1900—1902. Bd. 6, S. 954.

4) Gustav Schulz und Paul Julius. l. c. S. 74.

5) Fr. Hofmann, Ueber Studien in der Kohlensäurereihe. Zeitschr. für angewandte Chemie. XXI. H. 38. S. 1986 ff.



benutzt wird, ausgesetzt waren. Der Verlauf der Intoxication und ihrer Folgen geht aus den folgenden Krankengeschichten hervor:

Fall I. Der damals 46jährige, als Betriebsschlosser beschäftigte Arbeiter athmete am 30. 8. 1906 bei der Entfernung des Abdruckrohres aus dem Ketonschmelzkessel geringe Mengen Phosgen und $POCl_3$ ein, zusammen mit den beiden anderen Personen, auf welche sich die folgenden Krankengeschichten beziehen. Er war schon seit Jahren in jenem Betriebe beschäftigt und hatte bereits wiederholt unerhebliche Mengen von $POCl_3$ und $COCl_2$ eingeathmet, welche aber nicht zu ernstlicheren Störungen seines Befindens geführt hatten, indessen hatte der Unfall vom 30. 8. allmählich derartig sich steigernde Beschwerden zur Folge, dass er sich am 11. 10. 1906 krank meldete und für arbeitsunfähig befunden wurde. Die eingehende Untersuchung am 7. 12. 1906 ergab folgenden Befund: Es ist ein mittelkräftiger, mittelmässig gut genährter Mann mit etwas blasser Gesichtsfarbe und blassen Schleimhäuten. Der Thorax ist normal gebaut, beide Hälften heben sich gut und gleichmässig bei tiefer Athmung, die Athmung zeigt in der Ruhe normales Verhalten. Der Puls ist klein, etwas hart, gespannt und träge, 60—70 Schläge in der Minute. Der Herzspitzenstoss ist verbreitert und innerhalb und ausserhalb der Brustwarzenlinie im V. Zwischenrippenraum fühlbar. Ueber sämmtlichen Ostien des Herzens hört man ein langgezogenes systolisches blasendes Geräusch, ebenso über der Carotis am Halse. Der zweite Ton über der Aorta ist kaum hörbar, ebenso nicht der erste Mitralton. Die absolute Herzdämpfung reicht nach links bis zur Brustwarzenlinie, nach rechts ist sie nicht vergrössert, sie reicht bis zum linken Sternalrand. Die Breite der relativen Dämpfung im 4. Intercostalraum beträgt 17—18 cm. Der Blutdruck = 120 mm (Riva-Rocci) ist erniedrigt. Die Lungengrenzen sind vorn rechts der untere Rand der 4. Rippe, es besteht keine abnorme Dämpfung. Das Athemgeräusch ist vesiculär und besonders in den unteren Partien begleitet von meist trockenem Rasseln. Der Harn ist frei von abnormen Bestandtheilen, Leber und Milz sind nicht vergrössert, nervöse Störungen fehlen. Er klagt über ständiges Herzklopfen, Schmerzen in der Herzgegend und Luftmangel bei schnellem Gehen und Bergsteigen, ferner über Husten und Auswurf, der zeitweilig Blut enthält, sowie über allgemeine Schwäche. In letzter Zeit fühlte er sich wohler und bemerkt namentlich eine Besserung der Herzbeschwerden.

Der Erkrankte ist seit Jahren bekannt, wiederholt aus anderen geringfügigen Anlässen behandelt und untersucht worden, zum letzten Male am 3. 7. 1905, wo er eine kleine Menge Phosgen eingeathmet hatte und infolge dessen an Athembeschwerden litt, welche am 7. 7. 1905 vollständig beseitigt waren. Die Organe der Brust, speciell das Herz, erwiesen sich damals als völlig gesund. Es ist anzunehmen, dass die Erkrankung, welche eine Hypertrophie des linken Herzens mit Insufficienz und Stenose der Aortenklappe darstellt, auf die Intoxication zurückzuführen ist; wenn auch die Anfänge der Herzerkrankung wohl schon längere Zeit zurückliegen und vielleicht auf die wiederholte Einwirkung der Schädigungen durch $COCl_2$ und $POCl_3$ in kleinen Mengen zurückgeführt werden können, so trat doch eine erhebliche Verschlimmerung, welche schliesslich die völlige Arbeitsunfähigkeit bedingte, im Anschluss an den erwähnten Unfall ein. Bei entsprechender allgemeiner und symptomatischer Behandlung fand eine fortschreitende Besserung statt und der Erkrankte konnte vom 11. 3. 1907 an seine Arbeit wieder aufnehmen.

Bei der Entlassung aus der Behandlung (26. 3. 07) bestand noch etwas Husten, Herzklopfen und Athembeschwerden stellten sich nur noch bei körperlichen Anstrengungen ein. Die absolute Herzdämpfung reicht nach links nicht ganz bis zur Mamillarlinie, nach rechts bis zum linken Brustbeinrande, die relative Herzdämpfung zeigt eine Breite von 16 cm im IV. Intercostalraume. Der erste Ton an der Herzspitze und über allen Arterien ist noch stark blasend, der zweite Aortenton ist jetzt hörbar, der Puls ist mittelkräftig, ziemlich voll und regelmässig, 60—66 Schläge in der Minute. Die Lungengrenzen sind normal und gut verschieblich, es findet sich keine abnorme



Dämpfung über den Lungen, das Athemgeräusch ist vesiculär, links hinten unten noch etwas rauh und begleitet von spärlichem trockenen Rasseln. Der Auswurf ist schleimig und enthält zeitweilig ein wenig Blut, doch fiel die öfters wiederholte Untersuchung auf Tuberkelbacillen negativ aus. Das Aussehen ist befriedigend, die Schleimhäute zeigen noch eine leicht trübe Färbung, Abdominalorgane o. B.

In den folgenden Jahren besserte sich die chronische Bronchitis zeitweilig, manchmal verschlimmerte sie sich; es entwickelte sich auf ihrem Boden eine indurirende Tuberkulose, welche aber fast stationär blieb, so dass der Mann bis jetzt dauernd arbeitsfähig war[1]).

Fall II. Der damals 38jährige, schon seit mehreren Jahren im Betrieb beschäftigte Arbeiter, kam bereits am 3. 9. 06, also am 5. Tage nach dem Unfall, in Behandlung und war damals der Befund folgender: Es bestehen die Erscheinungen einer schweren Bronchitis, reichlich feine feuchte und trockene Rasselgeräusche, daneben stärkeres Emphysem, vorne rechts reicht die Lunge bis zur VIII. Rippe, es bestehen erhebliche Athembeschwerden und stärkerer Husten. Am Herzen ist eine Dilatation des linken Ventrikels nachweisbar, die Herzaction ist unregelmässig und stark beschleunigt, es besteht mässiges Fieber.

Am 7. 12. 06 giebt das Attest das folgende Bild: Es ist ein schwächlich gebauter, wenig gut genährtar Mann. Die Gesichtsfarbe ist geröthet und etwas cyanotisch, die Schleimhäute sind ebenfalls mit Blut überfüllt, der Brustkorb ist abgeflacht und fassförmig erweitert. Der Herzspitzenstoss ist verbreitert und inner- und ausserhalb der Mamillarlinie fühlbar und sichtbar. Die absolute Herzdämpfung reicht nach oben bis zum oberen Rande der IV. Rippe, nach rechts bis zum linken Brustbeinrand, vielleicht ein wenig darüber hinaus, nach links reichlich bis zur Mamillarlinie. Die Breite der relativen Herzdämpfung beträgt im IV. Intercostalraume 17 bis 18 cm. Die Herztöne sind laut und scharf accentuirt, der Blutdruck ist niedrig (12 cm mit dem Riva-Rocci'schen Apparat bestimmt). Der Puls ist stets stark beschleunigt, zählt 100—120 Schläge, er ist gespannt und unregelmässig. Auch in der Ruhe besteht leichte inspiratorische Athemnoth. Die Lungengrenze ist vorne rechts die VII. Rippe, hinten beiderseits die XII. Rippe. Es besteht keine abnorme Dämpfung über den Lungen. Besonders hinten unten hört man rauhes verschärftes Athmen und meist trockenes Rasseln, im Uebrigen ist die Athmung überall vesiculär. Der Auswurf ist zäh, schleimig, enthält keine geformten Bestandtheile und keine Tuberkelbacillen, ist zeitweilig mit Blut vermischt, das aber wohl aus dem Rachen stammt. Die Leberdämpfung überragt einfingerbreit den Rippenbogenrand. Die Leber fühlt sich glatt, etwas hart an. Milz nicht nachweisbar vergrössert, keine nervösen Störungen, der Harn ist frei von abnormen Bestandtheilen. Er giebt an, ständig an Athemnoth und Hustenreiz zu leiden, er klagt ferner über Herzklopfen und Stiche in der Herzgegend. In der Nacht habe er sehr häufig Anfälle von grosser Athemnoth, Brustbeklemmungen und Unruhe.

Der Patient hatte in den vorhergehenden Jahren mehrmals $COCl_2$ und $POCl_3$ eingeathmet und im Anschluss hieran wiederholt an Entzündungen der Athmungsorgane gelitten. Auch eine Vergrösserung des Herzens nach links war schon früher, wenn auch in geringerem Grade nachweisbar. Dagegen sind die zur Zeit (7. 12. 06) vorliegenden Erscheinungen auf den Unfall vom 30. 8. 06 zurückzuführen und erst neuerdings ist eine Vergrösserung der Leber nachweisbar. Es besteht nun neben schwerer chronischer Bronchitis und Emphysem eine Herzhypertrophie, vorwiegend nach links, eine funktionelle Insufficienz der Herzklappen und eine Vergrösserung der Leber.

Die Krankheit zog sich sehr in die Länge und der Patient wurde am 6. 6. 07 zum ersten Male aus der Behandlung entlassen. Das Heilverfahren wurde wiederholt

1) Zusatz bei der Correctur: Der Arbeiter ist am 8. 1. 11 gestorben, nachdem er vom 29. 12. 10 an arbeitsunfähig war.



durch Lungenblutungen, durch Entstehung von Furunkeln und zuletzt durch eine Parotitis epidemica unterbrochen. Trotz der Schwere der vorliegenden organischen Läsionen war das erreichte Resultat vorübergehend ein recht günstiges. Die Besserung dauerte indessen nicht lange, seit dem 18. 7. 07 war Patient wieder arbeitsunfähig und wurde einem Krankenhause in Bonn überwiesen, wo er von Herrn Prof. Rumpf eingehend untersucht und begutachtet wurde. Dieses Gutachten enthält auch die Angaben des Patienten unmittelbar nach seinem Unfall: Er habe sofort starke Beklemmungen auf der Brust bemerkt, keine Luft mehr bekommen können und sei mit den beiden anderen Arbeitern an das Fenster gestürzt. Die Athemnoth habe sich immer noch gesteigert und es seien ihm Schleim und Schaum aus dem Munde gekommen. Diese Beschwerden seien erst gegen Abend etwas besser geworden. In der folgenden Nacht habe er wieder derartige Athembeklemmungen gehabt, dass er immer wieder zum Fenster habe gehen müssen, um frische Luft zu schnappen; am nächsten Tage habe er wieder versucht zu arbeiten, habe aber ständig unter Kurzathmigkeit zu leiden gehabt.

Aus dem Gutachten ist ferner zu erwähnen, dass sich im Harn etwas Eiweiss fand, der Hämoglobingehalt betrug 85 pCt., eine Hyperleukocytose bestand nicht. Eine weitere Untersuchung vom 24. 1. 08 in demselben Krankenhause ergab eine weiter fortschreitende Besserung, indem die Herzdämpfung annähernd normale Grösse hatte und der Harn wieder eiweissfrei war, dagegen bestand noch eine geringe Schmerzhaftigkeit und Vergrösserung der Leber.

Der Patient entwickelte sich nun in der folgenden Zeit in recht ungünstiger Weise, er trank ziemlich viel, klagte trotz leichter Arbeit über alle möglichen Beschwerden, und that seine Arbeit nur schlecht und unregelmässig. Dies führte dazu, dass er wieder dem Krankenhause in Bonn überwiesen wurde und dort ein weiteres Attest über ihn ausgestellt wurde. Aus diesem erscheint Folgendes erwähnenswerth: die Lungengrenzen sind nicht erweitert, eine Dämpfung ist nicht vorhanden, das Athemgeräusch ist überall vesiculär. Er hustet ziemlich viel und hat zuweilen etwas grünlich-gelblichen Auswurf. Die Herzdämpfung zeigte geringe Verbreiterung nach links, der Spitzenstoss ist ausserhalb der Mamillarlinie zu fühlen. Diese Vergrösserung des Herzens wird durch eine orthodiagraphische Röntgenaufnahme bestätigt. Die Herztöne sind rein, Puls 68—72 Schläge in der Minute. Die Blutdruckmessung nach Riva-Rocci ergiebt schwache Wiederkehr des Pulses bei 174—178, starke bei 120 mm Hg-Druck. Die Leber ist nicht mehr vergrössert, der Leberrand ist auf Druck noch schmerzhaft. Der Urin enthält geringe Spuren von Eiweiss, die mikroskopische Untersuchung des Harnsediments ergiebt spärliche Mengen von Fetttröpfchencylindern. Im Laufe der Zeit besserten sich die Erscheinungen von Seiten des Herzens und der Nieren zeitweilig, dagegen verschlimmerte sich der Lungenbefund spontan beträchtlich. Der Patient hat sich zum völligen Unfallneurastheniker entwickelt, der nicht mehr arbeitet.

Fall III. Der Patient ist Aufseher in einem Farbstoffbetrieb und erlitt denselben Unfall wie die beiden vorhergehenden Personen. Er verspürte bereits am folgenden Tage Athembeschwerden, wie solches bei ähnlichen Gelegenheiten schon öfters vorgekommen war, die aber jedesmal rasch vorübergegangen waren. Der Erkrankte kam bereits am 31. 8. 06 in Behandlung, der Befund war damals folgender: Ueber den mittleren und unteren Parthien der Lunge, und zwar vorwiegend rechts, hört man mittel- und kleinblasiges Rasseln, Pfeifen, Giemen und rasches Athmen. Puls 100, etwas klein und regelmässig. Zeichen einer Lungenblähung bestehen nicht, es ist leichter Hustenreiz und leichte inspiratorische Dyspnoe vorhanden. Er arbeitete zunächst weiter, als aber seine Beschwerden sich verschlimmerten, musste er am 11. 10. 06 die Arbeit aussetzen. Gegen den 20. 10. 06 stellten sich erhebliche Herzbeschwerden ein, mit stark beschleunigtem und unregelmässigem Puls. Am 5. 12. 06 war der Befund folgender: Der Patient ist gut genährt, kräftig, und sieht nicht be-



sonders kränklich aus. Die Gesichtsfarbe ist geröthet und ein wenig cyanotisch. Der Puls ist stets stark beschleunigt, zählt etwa 120 Schläge in der Minute, ist unregelmässig und ziemlich klein uud leicht unterdrückbar. Die Athmung ist etwas angestrengt, sehr oberflächlich und bei Bewegungen beschleunigt. Die Lungengrenzen sind ein wenig nach unten verschoben, vorne rechts unterer Rand der VI. Rippe, hinten XII. Rippe beiderseits, aber bei tiefer Respiration gut verschieblich. Das Athemgeräusch ist leise, vesiculär, beiderseits etwas rauh. Ueber beide Lungen vertheilt hört man feines trockenes und auch feuchtes Rasseln, hauptsächlich am Ende des Inspiriums; besonders vorne rechts über dem Mittellappen starkes Schnurren. Der Herzspitzenstoss ist innerhalb der Brustwarzenlinie an normaler Stelle schwach fühlbar. Die absolute Dämpfung reicht nach rechts bis etwas über den linken Brustbeinrand hinaus, nach links ist dieselbe kaum verbreitert. Die relative Dämpfung ist entschieden verbreitert, sie misst im IV. Intercostalraum 16 cm. Die Herztöne sind sehr leise aber rein. Die Leber ist nicht vergrössert und ihr Rand nicht fühlbar, die Gegend derselben ist etwas druckempfindlich, die Milz ist nicht vergrössert. Nervöse Störungen bestehen nicht. Der Blutdruck ist ein sehr niedriger, gemessen mit dem Riva-Rocci'schen Apparat 110 mm. Der Urin ist klar und reagirt sauer, er enthält zeitweilig Spuren von Eiweiss, sonst keine abnorme Bestandtheile. Die subjectiven Beschwerden bestehen in ständiger Kurzathmigkeit, Herzklopfen und stechenden Schmerzen in der Herzgegend, besonders bei Bewegungeu, und in Hustenzeiz. Der Auswurf ist sehr spärlich und schleimig. Zeitweilig finden sich Schmerzen in der Lebergegend.

Der Befund besserte sich fortschreitend, der Puls wurde kräftiger und weniger beschleunigt, die Breite der relativen Herzdämpfung betrug am 28. 1. 07 nur noch 14—15 cm, der Blutdruck, nach Riva-Rocci bestimmt, 12—13 cm. Auch die katarrhalischen Erscheinungen seitens der Athmungsorgane haben erheblich abgenommen, Eiweiss fand sich seit längerer Zeit nicht mehr im Harn. Am 22. 3. 07 konnte er aus der Behandlung entlassen werden. Aus dem Entlassungsbefund sei Folgendes erwähnt: „Der Puls zählt in der Ruhe 80—90 Schläge, ist jedoch ziemlich kräftig und regelmässig. Die Athmung ist in der Ruhe frei und nicht beschleunigt, es besteht noch mässiger Hustenreiz und oberflächliches Räuspern. Der Auswurf ist spärlich und schleimig. Die Lungengrenzen sind vorn rechts der obere Rand der VI. Rippe, hinten beiderseits die XI. Rippe, die Grenzen sind bei tiefer Athmung gut verschieblich. Vorn rechts über dem Schlüsselbein und hinten unten beiderseits hört man rauhes Athmen, feines Rasseln am Ende des Inspiriums ist noch hier und da zu hören, in seiner Localisation und Intensität aber stark wechselnd. Die Herztöne sind leise, aber rein. Der Herzspitzenstoss ist an normaler Stelle innerhalb der Mamillarlinie fühlbar. Die absolute Herzdämpfung ist nicht oder kaum noch vergrössert, die Breite der relativen Herzdämpfung beträgt im IV. Intercostalraum 14 cm. An den Abdominalorganen ist nichts Anormales nachzuweisen, der Harn war in den letzten 8 Wochen eiweissfrei. Die subjectiven Beschwerden bestehen noch in Schmerzen in beiden Brustseiten, besonders beim Gehen und Sitzen, sowie über Druck in der Magengegend. Die Schmerzen in der Herzgegend, das Herzklopfen, die Kurzathmigkeit und der Hustenreiz seien zwar nicht ganz behoben, aber wesentlich gebessert.

Im Juni 07 machte der Patient eine Badecur in Soden durch, welche aber keine wesentliche Aenderung des Befundes herbeiführte. Der Zustand war in der Folgezeit ein ziemlich gleichmässiger, aber der chronische Katarrh der Luftwege zeigte im Allgemeinen eine Neigung zu fortschreitender Verschlimmerung durch Uebergang auf die feineren Luftwege. Ein Gutachten vom 28. 3. 08 macht folgende Angaben: Er klagt noch über allgemeine Kraftlosigkeit und Mattigkeit, unruhigen Schlaf, Schmerzen in der Herzgegend, Husten und Auswurf, nur die Kurzathmigkeit sei etwas besser geworden. Dabei sieht Patient ziemlich wohl aus, es zeigt sich aber eine auffallende Abmagerung. Die Musculatur ist schlaffer als früher, an Körpergewicht hat er etwa



5 kg im Laufe eines Jahres verloren. Der Puls ist kräftig, aber leicht unregelmässig, zählt etwa 100 Schläge in der Minute. Die Herzdämpfung ist nicht vergrössert, die Herztöne sind etwas leise, aber rein, Lungengrenzen normal und gut verschieblich, keine abnorme Dämpfung bei der Percussion nachweisbar. Das Athemgeräusch ist vesiculär über beiden Spitzen, hinten etwas rauh und begleitet von zahlreichen, meist trockenen kleinblasigen Geräuschen während des Inspiriums besonders über beiden Unterlappen und der linken Lungenspitze, aber auch über den anderen Theilen der Lungen. Abdominalorgane o. B., insbesondere Leber nicht vergrössert, Harn eiweissfrei.

Auf Grund dieses Befundes machte Patient eine zweite Badecur in Soden von Mitte Mai bis Mitte Juni 08 durch und diese hatte eine wesentliche Besserung zur Folge, Husten und Auswurf bestehen noch ein wenig, keine Herzbeschwerden, dagegen war die Kurzathmigkeit nicht ganz behoben. Der Puls war kräftig, regelmässig und kaum beschleunigt, die Herztöne rein bis auf eine Veränderung des Athemgeräusches hinten unten beiderseits, wo es etwas scharf und rauh ist.

In der folgenden Zeit war der Mann dauernd arbeitsfähig, die einzigen persistirenden Erscheinungen bestehen in einer gewissen nervösen Schwäche und Disposition zu Bronchitiden.

Ausser diesen drei Fällen sind mir noch die beiden folgenden bekannt geworden: Ein Aufseher erlitt im Januar 1905 bei einer Störung an der Apparatur, welche zur Darstellung des Phosgens aus CO und Cl_2 benutzt wird, indem ein Abflussrohr eines Behälters, in welchem sich das bei der Phosgenreinigung gebildete Antimonchlorid ansammelt, undicht wurde, eine Vergiftung. Es entstand ein acutes Lungenoedem mit schaumigem und zähem Auswurf. Der Mann wurde mehrere Tage mit fortgesetzten Sauerstoffinhalationen behandelt, dann nahm er die Arbeit wieder auf. Der Mann ist seither dauernd arbeitsfähig, doch giebt er an, seit jener Zeit gegen Phosgen sehr empfindlich geworden zu sein. Ausführlichere schriftliche Aufzeichnungen über den Fall liegen meines Wissens nicht vor.

Der zweite weitere Fall betrifft einen Arbeiter eines Farbstoffbetriebes. Der Mann hatte angeblich am 17. 4. 05 Phosgen eingeathmet, arbeitete aber noch bis zum Ende der Arbeitszeit, 6 Uhr Abends. In der Nacht trat ein acutes Lungenoedem ein, und der gegen Morgen herbeigerufene Arzt fand die Situation hoffnungslos, der Mann starb am 18. 4. um 9 Uhr früh. Der Fall wurde obducirt, das Obductionsprotokoll hat mir nicht vorgelegen. Weitere Fälle waren trotz sorgfältiger Nachforschungen nicht zu ermitteln.

Die im Vorstehenden genauer berichteten drei Fälle sind mit denen identisch, welche einer Publication von Herrn Prof. Rumpf zu Grunde liegen[1]); wenn ich mir einige Bemerkungen zu dessen Arbeit gestatten möchte, so glaube ich dies dadurch zu rechtfertigen, dass mir sowohl die Fälle wie die allgemeinen, dabei in Betracht kommenden Verhältnisse genau bekannt sind.

Die Vorgeschichte der drei Fälle ergiebt, dass die Erkrankungen nicht nur durch $POCl_3$ hervorgerufen wurden, sondern dass auch dem

1) Th. Rumpf, Ueber Vergiftung durch Phosphoroxychlorid. Med. Klinik. Jahrg. IV. No. 36. 6. 9. 08.



Phosgen dabei eine wesentliche Bedeutung zukam, dass ferner die drei Patienten schon vorher der Einwirkung der beiden Gifte, insbesondere aber des Phosgens, schon des Oefteren ausgesetzt waren, wenn auch nicht in dem Maasse, dass einer derselben schon ernstlich unter der Intoxication gelitten hätte. Wenn dies in den Ausführungen jener Publication nicht zu Tage tritt, so liegt dies daran, dass das betreffende Actenmaterial nur die Vergiftung mit $POCl_3$ erwähnt und als einmalige Betriebsunfälle in den Vordergrund stellt, es ist aber nach dem thatsächlichen Sachverhalt keineswegs angängig, diese drei Fälle als beruhend auf einer einmaligen Inhalation von $POCl_3$ darzustellen.

Was nun einen der interessantesten Punkte, die Betheiligung des Herzens, anbetrifft, so bemerkt Rumpf: „Die Dilatation des Herzens in Folge Chlorgaseinathmung ist demgegenüber eine kaum beschriebene Erscheinung. Allerdings betont Harnack in seiner Arbeit über Vergiftungen in dem Handbuch von Ebstein und Schwalbe S. 547, dass im ätiologischen Zusammenhang mit Chlorvergiftungen auch das Vorkommen von Herzlähmungen nicht undenkbar sei. Bei anderen Autoren, insbesondere v. Jaksch in Nothnagel's Handbuch der speciellen Pathologie, konnte ich klinische Belege für eine Betheiligung des Herzens nicht finden. Demgemäss kann eine Dilatation des Herzens nicht wohl dem regelmässigen Symptomenbilde der Chlorvergiftung zugerechnet werden.“ Demgegenüber darf darauf hingewiesen werden, dass zwar eine specifische Betheiligung des Herzens an der Vergiftung mit Chlor oder gasförmiger HCl meist nicht auftritt, schon ans dem Grunde, weil die localen Wirkungen auf den Respirationstractus so im Vordergrunde stehen, dass entweder eine energische Reaction des Individuums erfolgt, so dass keine grösseren Mengen resorbirt werden können, oder das Individuum geht eben an diesen localen Wirkungen rasch zu Grunde; dagegen ist die Betheiligung des Herzens sehr bekannt bei einem viel benutzten chlorhaltigen Körper, nämlich dem Chloroform. Berücksichtigt man, dass nicht das $POCl_3$, sondern das $COCl_2$ die Hauptrolle bei den vorliegenden Vergiftungen spielt, so wird das Krankheitsbild verständlich, da über die Wirkung des Chloroforms und seiner Zersetzungsproducte eine Fülle von Literaturangaben vorhanden sind, aus denen hervorgeht, dass diese Substanzen zu Verfettungen des Myocards führen. Diese Befunde sind sowohl pathologisch-anatomisch wie klinisch genau durchgearbeitet und durch die histologisch nachweisbare Fettdegeneration der erwähnten Organe werden die Krankheitsbilder in ihrem klinischen Verlaufe völlig erklärt, was aber an diesen Krankengeschichten werthvoll und interessant ist, ist, dass diese fettigen Degenerationen unter Umständen mehr minder vollständig in längerer Zeit ausheilen können. Das ist bis jetzt noch nicht in dieser Schärfe betont worden, wenn es auch in den Erörterungen über die Nachwirkung der Chloroformnarkose oft gestreift wurde.

Rumpf ist geneigt, in der Vergiftung mit $POCl_3$ eine Combination der Giftwirkung des P mit der des Chlors zu erblicken, betont aber selbst die Verschiedenheit der vorliegenden Fälle von Phosphorvergiftungen, namentlich das Fehlen des Icterus. Umgekehrt tritt aber ein leichter Icterus als Nachwirkung der Chloroformnarkose häufig auf; also

selbst wenn dieser vorhanden gewesen wäre, hätte er nicht eine specifische Phosphorwirkung bewiesen, was um so verständlicher ist, wenn man an die pathologische Genese des Icterus denkt, der erst eine secundäre Folge der Leberveränderung ist. Da also die analogen Vergiftungsbilder durch das Chloroform und seine Spaltungsproducte, unter denen das Phosphor von besonderer Wichtigkeit ist, in den Grundzügen die gleichen Erkrankungsbilder, insbesondere fettige Degeneration des Herzens, der Nieren und der Leber hervorrufen können, ist die Annahme einer specifischen Phosphorwirkung in der Vergiftung mit $POCl_3$ keineswegs erwiesen.

Rumpf betont, dass die Affection der Leber eine directe Folge der Vergiftung sei und nicht etwa als Folge der Herzaffection sich auffassen lasse, dass also keine Stauungsleber vorliege, wie aus dem Fehlen von Oedemen und Ascites hervorgehe, das ist sicher zutreffend. Da indessen in allen drei Fällen nicht nur eine Schädigung des Herzens, sondern auch eine wesentliche Belastung des kleinen Kreislaufes vorlag und namentlich in dem III. Falle (dem zweiten der Rumpf'schen Publication) eine Cyanose wiederholt festgestellt wurde, so ist das Moment der Stauung doch nicht ganz zu eliminiren.

Es ist stets zu betonen, dass in den vorliegenden Fällen der klinischen Beobachtung kein reines und eindeutiges Material vorlag, dass diese daher auch zur Fundirung bindender Conclusionen weniger geeignet erscheinen, andererseits sind diese klinischen Beobachtungen doch von grösster Wichtigkeit, denn ihre praktischen Interessen sind eigentlich die maassgebenden.

Die Einwirkung des Phosgens auf den Menschen ist nun ausser den Intoxicationsfällen, wie sie in der chemischen Industrie vorkommen können, noch von einer anderen Seite her wichtig. Es ist bekannt, dass das Chloroform, wenn es bei künstlicher Beleuchtung, Petroleum- oder Gaslicht, benutzt wird, sich zersetzen kann, und dass die entstehenden Zersetzungsproducte eine sehr schädliche Wirkung auf die untersuchten Personen haben. Wenn man in einem mit Gaslicht beleuchteten Saale operirt, so kann es, wie Stobwasser[1]) ausführte, oft vorkommen, dass Operateur und Assistent nach Verlauf von einer halben Stunde von einem heftigen Hustenreiz befallen werden, der erst mit dem Verlassen des Raumes verschwindet. Stobwasser behauptet, dass die Zersetzungsproducte des Chloroforms CO, Cl und HCl seien. Er machte Versuche, indem er Meerschweinchen in einem Raume hielt, in dem eine Gasflamme brennte und Chloroform zuströmte. Die Thiere gingen zu Grunde und bei der Autopsie fanden sich Veränderungen der Lunge, bronchopneumonische Herde, Lungenödem und Hämorrhagien.

Auch Richet[2]) erwähnt, dass unter den angeführten Bedingungen operirte Personen zuweilen unter den Erscheinungen plötzlich einsetzender Asphyxie zu Grunde gehen. Bréaudat[3]) untersuchte die Zersetzungsproducte des Chloroforms durch Gaslicht und ferner verschiedene Halo-

1) Stobwasser, Berliner klin. Wochenschr. No. 8—10 u. 34. 1889.
2) Richet, Dictionaire de physiologie. article Chloroforme. T. III. p. 634. 1898.
3) Bréaudat, De la chloroformisation à la lumière du gaz. Paris 1892.



genkohlenwasserstoffe, aber kein Phosgen. Dagegen behauptete Dastre[1]), dass das wesentlichste Zersetzungsproduct das Phosgen sei und schreibt ihm als Wirkung einen langdauernden Hustenreiz und die Entstehung katarrhalischer Pneumonien zu. Die Wirkung der Zersetzungsproducte wird in gleicher Weise von Wilson[2]) und Marquart[3]) angegeben. Wilson citirt einen Fall, wo der Operirte und der Arzt zu Grunde gingen, während zwei Assistenten längere Zeit krank waren.

Betagh[4]) beschrieb zwei Fälle von derartigen Intoxicationen. Im ersten Falle hatte die Operirte — Laparotomie bei einer 23 jährigen Frau wegen Ovarialkystom — nach dem Erwachen zunächst unstillbares Erbrechen, Collapsanfälle und convulsivische Zuckungen mit kleinem und beschleunigtem Puls. Im Harn trat Eiweiss auf und am folgenden Tage Hämoglobin und Cylinder. Dieser Zustand, der von einem leichten Icterus begleitet war, besserte sich nach einigen Tagen, immerhin blieb eine leichte Nephritis zurück mit geringer Albuminurie und granulirten Cylindern. In dem anderen Falle trat nach einer Radicaloperation einer Inguinalhernie zwölf Stunden nach der Operation Tod im Collaps ein. Betagh führte daraufhin eine Anzahl von Versuchen aus, indem er Thiere — Hunde und Kaninchen — in der Nähe einer Gasflamme narkotisirte oder das Gemisch von Chloroform und seinen Zersetzungsproducten, das in der Umgebung einer Gasflamme entstanden war, unter die Maske leitete. Ein Kaninchen starb nach einer derartigen Narkose nach $^3/_4$ Stunden. Eine halbstündige Narkose reichte zur Herbeiführung des Todes nicht aus, aber die Thiere zeigten die Erscheinungen einer Nephritis, Albuminurie, manchmal mit Hämaturie und Cylindern im Harn. Bei den meisten sank der Hämoglobingehalt des Blutes beträchtlich. Bei den zu Grunde gegangenen Thieren fanden sich in erster Linie Veränderungen der Nieren, Desquamation des Glomerulusepithels, intratubuläre Hämorrhagien und Degeneration des Tubuliepithels, ferner fettige Degeneration der Leber, des Myokards und der Nieren. Die spectroskopische Blutuntersuchung ergab das Hämoglobinspectrum und völliges Fehlen des Kohlenoxydhämoglobins.

Maurange[5]) beschreibt die Symptome, die er an sich selbst und seiner Assistenz beobachtet hatte. Er erwähnt eine heftige Reizung der Conjunctiven, der Nasen- und Rachenschleimhaut, dann einen trockenen, heftigen Husten, der bei jeder Inspiration zunimmt und zu einer mehr oder minder heftigen Dyspnoe führt. Joubert[6]) erinnert an die Zersetzbarkeit des Chloroforms an der Luft und im Sonnenlicht und betont die

1) Dastre, Les anesthésiques. Physiologie et application chirurgicale. Paris 1890.

2) Wilson, The lancet, 24. 6. 1899. Citirt bei Armand und Bertier in Revue de chirurgie. 1905. p. 32.

3) Marquart, Traité de thérapeutique. Article chloroforme. T. II. p. 295. 3e édition 1898.

4) Betagh, Il policlinico. 1905.

5) Maurange, Accidents de la chloroformisation. Gazette hebdomadaire. No. 105. 1899.

6) Joubert et Domergue, Note sur la décomposition des vapeurs de chloroforme. Gazette des Hôpitaux. p. 737. 1905.



Verschiedenartigkeit der Zersetzungsvorgänge je nach den äusseren Umständen. Armand und Bertier[1]) untersuchten die Zersetzungsproducte des Chloroforms speciell mit Hinsicht auf das Phosgen. Es gelang ihnen nicht, Kohlenoxyd im Blute von mit Phosgen vergifteten Thieren nachzuweisen; sie fanden bei der spectroskopischen Untersuchung das typische Oxyhämoglobinspectrum, das bei Zusatz von Schwefelammonium in das Spectrum des reducirten Hämoglobins überging. Delbet[2]) wies ebenfalls auf die Gefahren der Chloroformzersetzung hin und suchte namentlich den Einfluss verschiedener Arten von Flammen, Gasflamme, Petroleumflamme, Methyl- und Aethylalkoholflammen und Paraffinkerzen zu bestimmen. Er hält Petroleumflammen für am günstigsten, doch wird ihm hierin von anderer Seite widersprochen. Dass Phosgen als Zersetzungsproduct des Chloroforms auftrete, wurde von Schumburg[3]) experimentell nachgewiesen, dieser giebt auch an, dass das Blut der Versuchsthiere ein Kohlenoxydhämoglobinspectrum aufwies.

Es wird von verschiedenen Seiten betont, dass die Narkotisirten selbst während der Operation sehr wenig Anormales zeigen. Alles geht gut, bis nach dem Verlauf von 12—24 Stunden bald für sich allein, bald zusammen mit anderen Symptomen eine icterische Verfärbung der Conjunctiven auftritt und gleichzeitig Eiweiss im Harn erscheint, um in leichteren Fällen einige Tage später zu verschwinden.

Die Zersetzung des Chloroforms bei Gegenwart einer brennenden Gas- oder Petroleum- oder Spiritusflamme kann in verschiedener Weise verlaufen:

$CHCl_3 + O = COCl_2 + HCl$

$CHCl_3 = C + HCl + Cl_2$

$CHCl_3 + O = CO + HCl + Cl_2$; $2\,CHCl_3 + 3O = 2COCl_2 + H_2O + Cl_2$

Es können also in dem entstehenden Gemisch von Zersetzungsproducten neben unzersetztem Chloroform $COCl_2$, HCl, CO und Cl_2 auftreten, damit sind aber die Möglichkeiten noch keineswegs erschöpft[4]).

Während unter diesen Verhältnissen das Phosgen und die anderen Zersetzungsproducte bereits in dem Narkosegemisch enthalten sind, ist auch an die Möglichkeit zu denken, dass eine Spaltung des Chloroforms im Thierkörper stattfinde und hierbei ähnliche Producte entstehen können wie bei der Spaltung des Chloroforms durch eine Gasflamme.

Da nach den geläufigen Anschauungen der Eintritt der Narkose an die Erreichung eines bestimmten Partiärdruckes im Körper des Narkoti-

1) Armand et Bertier, Du danger des vapeurs chloroxycarboniques dans la chloroformisation. Revue de chirurgie. 1905. p. 32.

2) Delbet, Dangers de la chloroformisation en présence des produits de combustion. Archives générales de médecine. p. 2399. Paris 1905.

3) Schumburg, Hygienische Rundschau. 1898. No. 19.

4) Es ist aus Vorstehendem ersichtlich, dass keineswegs immer Phosgen zu entstehen braucht, es hängt dies im Wesentlichen von dem Sauerstoffzutritt ab. Weitere Erörterungen und Literaturangaben finden sich bei Herbringer, Die Demonstration der Zersetzung des Chloroforms im Gaslichte. Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 47. 1902. S. 438 und bei Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. Bd. II. S. 888.

sirten gebunden ist, so müssen sich die Inhalationsnarcotica bis zu einem gewissen Grade unzersetzt im Körper anhäufen. Das schliesst aber nicht aus, dass doch eine Zersetzung des Narkotikums im Thierkörper stattfinden kann; sehr bedeutend kann diese Zerstörung nicht sein, wie aus der weitgehenden Giltigkeit der physikalisch-chemischen Theorie der Inhalationsnarkose, wie sie von Paul Bert einerseits, von Hans Meyer und Overton andererseits ausgebaut wurde, hervorgeht. Dass aber Inhalationsanästhetica im Thierkörper zersetzt werden können, ist für das Bromäthyl von Dreser[1]) nachgewiesen, und diesen Zersetzungen kommt zweifellos eine grosse Bedeutung für dessen Neben- und Nachwirkungen zu. Dreser fand, dass in tödtlich verlaufender Bromäthylvergiftung dieses sich im Körper in andere Bromverbindungen umsetzt, die im Harn nachgewiesen werden können.

Zeller[2]) fand im Harn mit Chloroform behandelter Thiere ein entschiedenes Höhergehen des Chlorgehaltes. Eindeutig ist allerdings dieser Befund nicht, denn eine Vermehrung der Chlorausscheidung aus anderen Gründen unter dem Einflusse des Chloroforms ist nicht ausgeschlossen. Gantow[3]) fand, dass der Chloroformgehalt eines in der Narkose getödteten Thieres beziehungsweise der seiner Organe sinkt, wenn man dieses Organ eine zeitlang aufbewahrt. Daraus folgt, dass überlebendes und todtes Gewebe die Fähigkeit besitzt, Chloroform zu zerstören, und dies wurde von Schneider[4]) quantitativ verfolgt, welcher fand, dass Organbrei von Muskeln, Leber und Milz 10 pCt. und mehr des zugesetzten Chloroforms zerstören konnte.

Welche Zersetzungsproducte aus dem Chloroform auf diese Weise im Thierkörper entstehen können, lässt sich natürlich nur vermuthungsweise sagen, aber es ist wahrscheinlich, dass gerade sie für die Nachwirkungen des Chloroforms verantwortlich gemacht werden müssen, da diese zu einer Zeit auftreten, wo bereits der grösste Theil des Narkotikums unzersetzt durch die Athemluft wieder ausgeschieden wurde. Da neben diesen verwickelten Verhältnissen noch die Reactionsfähigkeit des Organismus in Betracht kommt, die Widerstandsfähigkeit der Nieren, der Lungen, des Myocards, so wird es verständlich, dass die postnarkotische Wirkung des Chloroforms innerhalb relativ weiter Grenzen variiren kann.

Weder die klinischen Erfahrungen am Menschen über Phosgenvergiftungen in der Technik, noch die Folgeerscheinungen der Intoxication mit mehr minder weit zersetzten Chloroformnarkosegemischen reichen zu einer völligen Kenntniss der Phosgenvergiftung aus; ihnen kommt zwar zunächst die grösste praktische Bedeutung für den Hygieniker, den Internisten und den Chirurgen zu, es bedarf aber weiterhin des Thier-

1) Dreser, Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36. S. 285.

2) Zeller, Ueber die Schicksale des Chloroforms im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VIII. S. 70.

3) Gantow, Der Chloroformgehalt der Organe während der Narkose. Inaug.-Dissert. Giessen. 1905.

4) Karl Schneider, Die Zersetzung des Chloroforms durch thierische Gewebe. Inaug.-Diss. Giessen 1905.

versuches, um experimentell die toxische Wirkung des Phosgens quantitativ zu bestimmen und in ihren einzelnen Folgen isolirt zu untersuchen.

Die zunächst im folgenden beschriebenen Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass das Phosgen auf dem Wege des Respirationstractus den Thieren zugeführt wurde. Dabei wurden vorwiegend Ratten benutzt. Dazu wurde eine Lösung von Phosgen in Benzol benutzt. Durch besondere Controlversuche wurde festgestellt, dass die dabei angewandten Benzolmengen toxische Effecte gaben, welche sich von denen des Phosgens scharf trennen liessen und beträchtlich gegen die Phosgenwirkung zurücktraten.

Der Gehalt der mir zur Verfügung stehenden Phosgenbenzollösung liess sich auf zweierlei Weise, die sich gegenseitig controliren, bestimmen, einmal rechnerisch aus den specifischen Gewichten, zweitens analytisch.

Das specifische Gewicht der Phosgenlösung betrug bis 18,2° 0,963. Das specifische Gewicht des reinen flüssigen Phosgens bei 0° beträgt 1,432, das specifische Gewicht des Benzols bei 20° 0,879. Daraus ergiebt sich für die Phosgenmenge x in einem Cubikcentimeter folgender Ansatz =

$$(1 - x) \cdot 0{,}879 + x \cdot 1{,}432 = 0{,}963$$
$$0{,}879 + x\,(1{,}432 - 0{,}879) = 0{,}963$$
$$x = 0{,}152 \text{ in } 1 \text{ ccm.}$$

also betrug der Phosgengehalt der Lösung 15,2 pCt.

Zweitens lässt sich die Phosgenmenge analytisch direct bestimmen, indem man den Chlorgehalt der Lösung feststellt. Zu diesem Zwecke werden 5 ccm Phosgenlösung abpipettirt und in einem Literkolben mit festem Baryumhydroxyd und Wasser auf dem Wasserbad längere Zeit erwärmt, um das Phosgen zu zerstören. Es wird von dem überschüssigen Baryumhydroxyd und dem entstandenen Baryumcarbonat abfiltrirt, der Rückstand ausgewaschen und das Filtrat auf 500 ccm aufgefüllt. Ein aliquoter Theil des Filtrats wurde nach Volhard titrirt und es ergab sich der Phosgengehalt der Lösung zu 15,57 pCt.

Beide Werthe stimmen ganz gut überein, doch ist der analytisch bestimmte der genauere; der Unterschied rührt daher, dass die specifischen Gewichte, welche zu Grunde gelegt wurden, nicht alle auf dieselbe Temperatur (18,2°) bezogen sind. Immerhin ist aber gerade das rechnerische Verfahren das elegantere und bequemere.

Aus dem Procentgehalt der Mischung lässt sich nun berechnen, dass die Verdampfung von einem Cubikcentimeter der Mischung, wenn der Dampf den Bedingungen des Gaszustandes folgt, in 10 Liter Luft ein Athemgemisch liefert, das 2,21 Volumprocent Benzol und 0,494 Volumprocent Phosgen enthält[1]). Zur Herstellung des Athemgemisches diente der von Dreser construirte Apparat[2]). An diesem hatte aber der Ge-

1) Die Grundlagen der Rechnung sind ausführlich behandelt bei W. Hennicke, Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanästhetika. Inaug.-Diss. (Bonn.) Berlin 1895. S. 17—22.

2) Dreser, Die Dosirung der Inhalationsanästhetika. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XXXVII. 1896. S. 375.



brauch im Laboratorium zu einer recht geschickten Modification Anlass gegeben; Dreser schreibt; „Die Excursion, welche der Spirometercylinder bei seinem Auf- und Niedergange macht, bleibt ein für allemal dieselbe, nämlich 10 Litern Luft entsprechend. Um verschieden stark dosirte Gemische herzustellen, muss aber die Höhe der austreibenden Hg-Säule veränderlich sein, was dadurch ermöglicht wird, dass die an dem Spirometercylinder befindliche Schnur an einem Storchschnabel angreift. Der unterste Drehpunkt des ‚Storchschnabelviereckes‘ ist fixirt, macht also gar keine Excursion; würde man an dieser Stelle des Storchschnabels das Niveaugefäss anhängen, so wird gar kein Anästheticum in den Luftcanal entleert. Je höher man das Niveaugefäss an den Storchschnabel anhängt, um so höher wird die austreibende Hg-Säule, die stets mit derselben Geschwindigkeit sich aufwärts bewegt, mit der sich der Cylinder senkt.“ Diese Einrichtung wurde später ersetzt durch eine Kurbeleinrichtung, welche ebenso wie ein Storchschnabel functionirt, aber viel bequemer ist. An der Kurbelachse ist rechtwinklig zu ihr ein Metallschenkel befestigt, auf welchem ein zweiter Schenkel verschieblich feststellbar ist. Dieser zweite Schenkel trägt an seinem Ansatzstück die Schnur für den Spirometercylinder und auf sich verschiebbar die Aufhängung des Niveaugefässes. Da beide Aufhängungen zu verschiedenen Seiten der Kurbelachse liegen, ist natürlich die Bewegung der an ihnen befestigten Theile gegensinnig. Durch Variation der beiden Hebelarme lassen sich die verschiedensten Coincidenzverhältnisse in der Senkung des Spirometercylinders und Hebung des Niveaugefässes erreichen.

Wie bereits erwähnt ist, wurde eine Lösung von Phosgen in Benzol benutzt, und es muss kurz auf die Frage eingegangen werden, welcher Einfluss dem Benzol auf die in den Versuchen beobachteten Erscheinungen zuzuschreiben ist. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt, der Procentgehalt eines mit Benzol gesättigten Luftgemisches beträgt bei 20° 9,95 Volumprocent, der Benzolgehalt des Athemgemisches beträgt also bei Vergasung von 1 ccm Benzolphosgenlösung etwa ein Viertel des Gehaltes, der bei der Sättigung mit Benzol erreicht wird. Thatsächlich wurden aber viel kleinere Quantitäten, von $^1/_2$ ccm abwärts, benutzt, so dass etwa mit $^1/_8$ der Sättigung mit Benzol und weniger gearbeitet wurde. Wenn auch bei diesen Concentrationen eine schwere toxische Benzolwirkung nicht zu erwarten war, so wurden doch entsprechende Controlversuche vorgenommen:

Ratte I. Controlversuch mit 0,84 ccm Benzol = 2,21 Vol.-pCt.

28. 11. 06. Anfang 9 Uhr 25 Min., viermal 10 Liter Luftgemisch werden durch den Thierrecipienten durchgepumpt. Nach Athmung dieser Luftbenzolmischung liegt das Thier auf den wie gelähmt erscheinenden Hinterpfoten und ist stark unruhig. 5 Min. später liegt das Thier flach auf dem Bauch, die Athmung ist unregelmässig, zeitweilig treten krampfartige Zuckungen in den Hinterextremitäten auf. Beim Behorchen röchelt das Thier nicht. 9 Uhr 36 Min. die Narkose abgebrochen, hat sich bereits 9 Uhr 40 Min. wesentlich erholt und zeigt in der Folge keine abnormen Erscheinungen.

Ratte II. Benzolcontrolversuch. 0,42 ccm Benzol = 1,10 Vol.-pCt. Anfang 10 Uhr 1 Min., schnuppert unruhig. 10 Uhr 12 Min. leichtes Schwanken, Athmung stark frequent. Nach 7 mal 10 Litern liegt das Thier auf den Hinterbeinen flach, nach



8mal 10 Litern starke klonische Zuckungen der Rumpfmusculatur. Athmung dyspnoisch. 10 Uhr 16 Min.: die Narkose ist ruhiger, aber die Athmung immer noch stark frequent. Ende 10 Uhr 17 Min., das Thier erholte sich rasch und zeigte in der Folge keine krankhaften Erscheinungen.

Beide Thiere gingen nach 7 und 8 Wochen zu Grunde. Bei der Inspection des ersten Thieres sind die Lungen collabirt, lufthaltig, von hellröthlicher Farbe, die Pleuren spiegelnd. Beide Ventrikel des Herzens sind systolisch contrahirt, die Vorhöfe stark mit Blut gefüllt, Leber etwas hyperämisch und etwas vergrössert. Dünndarmschlingen lebhaft injicirt, Darmschleimhaut glasig geschwollen. Bei der Inspection der anderen Ratte finden sich leichte Hypostasen in den ventralen Zipfeln des rechten Mittel- und Unterlappens und dem Apex des rechten Oberlappens, Lungen sonst normal. Herz und Leber ohne Besonderheiten. Die Dünndarmschleimhaut geröthet und stark injicirt, stellenweise mit leichten Hämorrhagien. Daraus wurde gefolgert, dass die Thiere nicht an einer Benzolwirkung, sondern an einem intercurrenten Darmkatarrh zu Grunde gegangen sind.

Nach diesen Vorversuchen konnte mit den Phosgeninhalationsversuchen begonnen werden.

Ratte III. 0,2 Volum-pCt. Phosgen. Anfang 10 Uhr 38 Min. Die Ratte zeigt leichte Unruhe, speichelt stark und sitzt mit gekrümmtem Rücken da. Zuweilen schüttelt sie den Kopf, wie wenn sie etwas abschütteln wolle. Die Augen thränen stark, die Athmung ist kaum beschleunigt, zeitweise schnappend. 10 Uhr 45 Min.: Kann sich kaum aufrecht halten. Das Bild differirt wesentlich von der Benzolinhalation, indem die Athmung dauernd verlangsamt ist und dyspnoisch bleibt. Ende 10 Uhr 52 Min. Tod 11 Uhr 59 Min. Sie hatte sich vorher ganz gut erholt, nur war die Athmung dauernd dyspnoisch geblieben. Das Thier zeigte starke Unruhe und war noch wenige Minuten vorher auf dem Tisch umhergelaufen. Plötzlicher Collaps 11 Uhr 50 Min., stirbt mit einzelnen dyspnoischen Athemzügen.

Die sofort vorgenommene Inspection ergiebt ein interessantes Bild: Die Lungen sind ad maximum gebläht; der rechte Mittellappen von rechts her, der linke Unterlappen von links her verdecken in situ das Herz beinahe völlig. Die Lungen collabiren nicht und fühlen sich elastisch an. Unter der Lungenpleura, namentlich an den Rändern der Lappen, finden sich deutlich erkennbare Luftbläschen, welche durch die Pleura durchschimmern. Stellenweise, weiter vom Rand entfernt, bilden sie sternförmige Figürchen. Die Zeichnung der Lungenläppchen tritt scharf hervor. Bei einem Einschnitt erweist sich die Lunge als blutarm, dagegen entleert sich eine seröse Flüssigkeit (Lungenödem). Herz systolisch contrahirt, Vorhöfe mässig mit Blut gefüllt, sonst ohne Besonderheiten.

Es handelte sich also um ein interstitielles Lungenemphysem, das man sich so entstanden denken kann, dass die durch die Zersetzung des Phosgens entstehende HCl in statu nascendi die Alveolarwandungen durchsetzt hat und die Luft bei der Exspiration ins perialveoläre Bindegewebe trat und sich unter der Pleura ansammelte, ein Vorgang, der unterstützt wurde durch den reflectorischen Glottisverschluss. Es ist verständlich, dass diese Luft bei den folgenden Exspirationen nicht ausgetrieben, sondern nur comprimirt und im interstitiellen Lungengewebe weitergepresst wurde und so einerseits in toto mehr oder weniger als schädlicher Raum wirkte, andererseits die Gewebsläsion vermehrte. Zusammen mit der Exsudation der serösen Flüssigkeit in die Alveolen ist damit eine Erklärung der Dyspnoe, an welcher das Thier rapide zu Grunde ging, gegeben.

Die spectroskopische Blutuntersuchung ergab ein Oxyhämoglobinspectrum. Die Brustorgane wurden im Ganzen in Sublimat fixirt, am nächsten Tage zertheilt, mit Jodalkohol behandelt und in Paraffin eingebettet.

Ratte IV. 29. 11. 06. Anfang 10 Uhr 15 Min. 0,05 Volum-pCt. Phosgen. Um 10 Uhr 24 Min. hat das Thier die Augen halb zugekniffen, schnuppert lebhaft.



10 Uhr 27 Min. Athmung sehr flach, schüttelt zeitweilig mit dem Kopf, zeitweilig Zuckungen in den Hinterbeinen. Es werden achtmal je 10 Liter Luftgemisch durchgepumpt, Ende 10 Uhr 30 Min.

Das Thier erholt sich etwas, doch bleibt die Athmung dyspnoisch und die einzelnen Athemzüge sind ungleich tief; im Laufe des Mittags wird das Thier sehr unruhig und klettert aus seinem Behälter, einem Drahtkorb, heraus und läuft auf dem Tisch umher. Gegen 2 Uhr 30 Minuten werden die Athemzüge stark vertieft, dyspnoisch, es stellt sich ein Collaps ein und das Thier stirbt relativ plötzlich um 2 Uhr 50 Min.

Die sofort vorgenommene Inspection liefert ein von dem vorigen Falle äusserlich wesentlich abweichendes Bild: die Lungen sind etwas retrahirt, fühlen sich derb an und sind sehr blutreich, namentlich die Oberlappen sind dunkelbraunrot, ebenso die abschüssigen Partien des rechten Mittel- und Unterlappens. Dabei besteht an den Rändern ein interstitielles streifenförmiges Emphysem, und ein ebensolches ist subpleural an anderen von den Rändern entfernteren Stellen in Form von Herden vorhanden. Diese emphysematischen Stellen erscheinen bräunlich-gelblich, sodass die Lunge äusserlich in Färbung und Aussehen Aehnlichkeit hat mit einer Lunge mit grossen peribronchitischen Tuberkelherden.

Von den Brustorganen wurde eine farbige Zeichnung hergestellt, dann wurden sie als Ganzes in Sublimat fixirt und nach entsprechender Vorbehandlung in Paraffin eingebettet.

Ratte V. 29. 11. 06. Das Thier wurde um 10 Uhr 34 Min. in den Recipienten verbracht und es wurden dreimal je 10 Liter Phosgenluftgemenge von 0,05 Volum-pCt. Phosgen durchgepumpt. Dauer des Versuches 5 Min. Das Thier zeigt Unruhe und Erschwerung der Athmung, die Augen werden fest geschlossen. Nach Beendigung des Versuches erholt es sich etwas, zeigt später starke motorische Unruhe, die Athmung bleibt dyspnoisch. Der Tod tritt, wie in den vorhergehenden Fällen, ziemlich plötzlich um $^1/_4$4 Uhr ein.

Die Inspection ergiebt: Lungen etwas retrahirt, von derbelastischer Consistenz, Oberlappen und abschüssige Lungenpartien dunkelbraunroth, fleckenweise subpleurales interstitielles Emphysem und interstitielles Randemphysem. In der Pleurahöhle findet sich freie seröse Flüssigkeit, ebenso im Herzbeutel. Die Ventrikel sind systolisch contrahirt, beide Vorhöfe sind stark mit Blut gefüllt.

Aus dem Vorhergehenden folgt, dass bei einer Concentration von 0,05—0,2 Volum-pCt. Phosgen in der Athemluft die Thiere unter schweren Läsionen der Lunge innerhalb weniger Stunden zu Grunde gehen; daher wurde die Phosgenlösung soweit verdünnt, dass 0,5 ccm einem Gehalt des Luftgemenges von 0,0247 Volum-pCt. Phosgen entsprachen.

Ratte VI am 30. 11. 06 um 10 Uhr 15 Min. eingesetzt; das Thier ist in den ersten 3 Minuten ruhig, wird dann unruhig, kneift die Augen zu und schnuppert lebhaft. Die Athmung ist erschwert und unregelmässig. 10 Uhr 19 Min.: Die Ratte schwankt und sinkt um (Benzolnarkose). 10 Uhr 29 Min.: Die Athmung ist stark beschleunigt, zeitweiliges Zucken in den Hinterbeinen. Ende 10 Uhr 35 Min. Das Thier erholt sich gut, schläft am Mittag und ist um $^1/_2$4 Uhr gut im Stande, doch ist die Athmung dyspnoisch.

Ratte VII. Dieselbe Phosgenconcentration. Beginn 11 Uhr 30 Min. Das Thier richtet sich im Recipienten auf, ist unruhig, sucht an den Wänden emporzusteigen. 11 Uhr 34 Min.: Läuft unter dem Recipienten einher, taumelt etwas. Dauer des Versuches 5 Minuten. Mittags $^1/_2$4 Uhr ganz gut im Stande, die Athmung ist nicht auffallend dyspnoisch.



Im Laufe der Nacht starben beide Thiere. Die Inspection ergiebt bei beiden Thieren den gleichen Befund: Die Musculatur ist beim Durchschneiden feucht, Nieren und Leber blutreich, aber sonst ohne Besonderheiten. Die Lungen sind retrahirt, es findet sich in der Pleurahöhle ein Erguss von mehreren Cubikcentimetern klarer Flüssigkeit. Die Lungen sind, namentlich in den abschüssigen Partien, stark hyperämisch, es findet sich ein fleckiges und streifiges interstitielles Emphysem.

Ratte VIII. 3. 12. 06. 0,0123 Volum-pCt. Phosgen. Anfang 10 Uhr 39 Min. Das Thier richtet sich an der Wand des Recipienten auf, ist unruhig, schnuppert lebhaft und schüttelt sich. 10 Uhr 42 Min.: Taumelt stark, ist unruhig und kann sich kaum auf den Hinterbeinen halten. 10 Uhr 43 Min.: Liegt auf dem Rücken, klonische Zuckungen in den Hinterextremitäten. Bleibt mit leichten klonischen Zuckungen bis zum Ende des Versuches liegen. Dauer 15 Minuten.

Ratte IX. Das Gemisch wurde in diesem und den beiden folgenden Versuchen (Ratte X und XI) beibehalten. Anfang 10 Uhr 55 Min. Das Thier ist von Anfang an unruhig, sitzt dann mit stark gekrümmtem Rücken da. Gegen Ende des Versuches taumelt es und kann sich kaum noch auf den Beinen halten. Ende 11 Uhr 1 Min.

Beide Thiere leben noch am 1. 2. 07, wo ihre Controle abgebrochen wurde, und zeigen äusserlich normales Verhalten.

Ratte X. 7. 12. 06 um 1 Uhr 57 Min. eingesetzt. Dauer des Versuches bis 2 Uhr 12 Min. Leichte Unruhe, Athmung stark beschleunigt. Sitzt gegen Ende des Versuches zusammengekauert und mit den Hinterbeinen zitternd da, erholt sich in den nächsten Stunden gut und zeigt in den folgenden Tagen normales Verhalten. Am 15. 12. wurde sie wieder für 15 Minuten in den Recipienten gebracht, starke Benzolnarkose, ist nach dem Versuche recht angegriffen. erholt sich aber rasch und ist am folgenden Tage äusserlich normal. Am 2. 1. 07 wurde das Thier wiederum von 11 Uhr 48 Min. bis 12 Uhr 3 Min. der Phosgeninhalation ausgesetzt. Es wurde am 17. 1. 07 zusammen mit dem folgenden Thiere getödtet.

Ratte XI. 7. 12. 06 um 2 Uhr 14 Min. eingesetzt. Dauer 5 Min. Das Thier zeigt die bekannten Erscheinungen von Unruhe und Unbehagen, ist nach dem Versuche recht lebhaft, taumelt etwas. Am 13. 12. und am 2. 1. 07 wiederum für je 5 Min. der Phosgeneinathmung ausgesetzt, übersteht dieselbe gut und zeigt ausser leichter Dyspnoe normales Verhalten.

Am 17. 1. 07 wurden beide Thiere durch Durchschneiden der Carotiden getödtet. Der Inspectionsbefund der beiden Ratten ist wenig verschieden. Die Nieren sind hyperämisch, die Rindenschicht verbreitert, die Leber ist vergrössert, zeigt deutliche Muskatnusszeichnung. Das Myocard ist blass, trübe. Die Pleuren sind nicht verklebt, glatt, feucht glänzend. Die Lungenpleura zeigt mehrere linsengrosse, pockennarbenähnliche Einziehungen, unter denen frische, verdichtete Bindegewebszüge liegen. Stellenweise finden sich bis linsengrosse, streifige Hypostasen.

Die Brustorgane wurden in Alkohol fixirt, Stückchen von den Nieren, Herz und Leber in Flemming'scher Lösung.

Aus dem Vorhergehenden folgt, dass bei einem Gehalt von 0,02 Vol.-pCt. des Inhalationsgemisches an Phosgen die Thiere innerhalb 24 Stunden zu Grunde gehen, während sie bei einem Gehalt von 0,0123 Vol.-pCt. selbst eine mehrmalige Inhalation überstehen und längere Zeit am Leben bleiben können. Die letale Concentration lässt sich also ziemlich scharf bestimmen. Je rascher der Tod eintritt, um so mehr stehen die Veränderungen der Athmungsorgane im Vordergrund, die der anderen Organe brauchen längere Zeit, um sich zu entwickeln.

Die Versuchsserie wurde mit Ausnahme der beiden letzten Versuche (X und XI) im Februar 1907 in genau der gleichen Weise und Reihen-

folge wiederholt, um Zufälligkeiten auszuschliessen. Die Versuche ergaben aber von Fall zu Fall eine geradezu auffallende Uebereinstimmung mit den hier beschriebenen, so dass diese Versuche als typisch und frei von stark abweichenden individuellen Variationen angesehen werden können, und es überflüssig ist, diese Controlreihe nochmals im Einzelnen zu behandeln. Die festgestellten Werthe dürften in annähernd gleichem Betrage auch für andere Thierarten und für den Menschen gelten. Es kommt dabei viel weniger auf die absolute Menge Phosgen an, die in den thierischen Körper gelangt und welche festzustellen bei diesen Versuchen fast unmöglich sein dürfte, als auf die Concentration und die Dauer der Einwirkung. Diese Factoren werden aber nicht in gleicher Weise wie die absoluten Dosen von dem Körpergewicht des Versuchsthieres beeinflusst.

Um nun zu einigen Versuchen über die Phosgenwirkung bei der Einverleibung per os überzugehen, wurde zunächst der Vertheilungscoefficient des Phosgens zwischen Benzol und Wasser bei Zimmertemperatur bestimmt, indem 10 ccm 15proc. Phosgenbenzollösung mit 50 ccm Wasser im Scheidetrichter geschüttelt und dann getrennt wurden, und in der wässerigen Lösung nach Zerstörung des Phosgens durch überschüssigen Aetzbaryt der Chlorgehalt durch Titration bestimmt wurde. Der Theilungscoefficient ergab sich zwischen Benzol und Wasser wie 0,764 : 0,736.

Es wurden nun 50 ccm einer solchen wässerigen Phosgenlösung, enthaltend 0,736 g Phosgen, einer Katze mittelst Magensonde beigebracht. Unmittelbar nach der Eingabe ist das Thier etwas unruhig, dann beginnt es stark zu speicheln, vereinzelte Würgbewegungen treten auf, aber kein Erbrechen. Nach 15 Min. war die Athmung sehr frequent, das Athmungsgeräusch bei der Auscultation bei der Inspiration leise und rein, bei der Exspiration rauh. Herzschlag nicht zu fühlen, Puls der A. brachialis und A. femoralis fadenförmig. Der Allgemeinzustand verschlechtert sich sehr rasch, es tritt mässige Cyanose auf. Zunge rothviolett. Nach 35 Min. liegt das Thier auf der Seite, die Athmung ist stark dyspnoisch. Das Thier stirbt unter leichten Erstickungskrämpfen nach 50 Minuten.

Aus dem angeführten Versuche folgt, dass die Phosgenvergiftung per os mit der Phenolvergiftung das gemeinsam hat, dass kein Erbrechen auftritt.

Bei der Inspection zeigen die Lungen das von den Rattenversuchen her bekannte interstitielle Emphysem an den Randpartien, das übrigens an und für sich nichts Specifisches für die Phosgenvergiftung ist, sondern in Thierversuchen vielfach da beobachtet wird, wo dyspnoische Erscheinungen in der Agonie stärker auftreten. Im Uebrigen sind die Lungen weich, von normaler Färbung und retrahirt. In der Pleurahöhle keine freie Flüssigkeit. Herzmusculatur trübbraunroth, das rechte Herz, Vorhof und Ventrikel schwappend mit tiefbraunrothem Blute gefüllt, das sich beim Schütteln im Reagensglas an der Luft wieder hellroth färbt. Magenschleimhaut in etwa $^{2}/_{3}$ ihrer Ausdehnung tief verätzt, mit geronnenem Blutwasser bedeckt; in der Duodenalschleimhaut einige kleine, streifenförmige Blutungen, Dünndarm leer.

Herz, Theile der Lunge und der Magenwandung werden in Sublimat fixirt und in Paraffin eingebettet.

Das Phosgen entfaltet also bei seiner Einverleibung per os sehr intensive locale Wirkungen als Aetzgift, was auf dem Freiwerden von Salzsäure beruht, es werden bereits im Magen offenbar erhebliche Mengen resorbirt. Dazu kommt, dass von der relativ sehr beträchtlichen eingeführten Flüssigkeitsmenge ein Theil regurgitirt und aspirirt wurde, woraus sich auf die einfachste Weise die Veränderungen der Lungen erklären.

Es mag hier beiläufig erwähnt werden, dass in derselben Weise wie das Phosgen auch das Phosphoroxychlorid untersucht wurde. In qualitativer Beziehung ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede gegen das Phosgen, hier wie dort stehen im Vordergrunde die Reizerscheinungen und Schädigungen der Athmungsorgane, hier wie dort kommt es zu ausgedehnter fettiger Degeneration der verschiedenen Organe, vor Allem des Myocards, der Nieren und der Leber; es liess sich aber feststellen, dass diese fettigen Degenerationen bei der Vergiftung mit $POCl_3$ noch langwieriger und intensiver waren als bei der Phosgenvergiftung. Da indessen die Einwirkung des $POCl_3$ Anlass zu anderweitigen Erörterungen abgäbe, so soll die vorliegende Arbeit nicht noch damit belastet werden, andererseits sollte es aber im Hinblick auf die klinisch beobachteten Fälle erwähnt werden.

Um nun auf die histopathologischen Erscheinungen bei der Phosgenwirkung überzugehen, liegt es am nächsten, an die bekannten Wirkungen des Chloroforms anzuknüpfen, da dessen Nachwirkungen in ihrem Befunde durchaus in Analogie zur Wirkung des Chloroforms zu bringen sind. Teissier[1]) und Patein[2]) machten im Jahre 1884 auf die Albuminurie nach Chloroformnarkose aufmerksam, welche sie in rund 78 pCt. der Fälle fanden und sie betonen den transitorischen Charakter dieser Albuminurie. Lutze[3]) fand in 27 Fällen von Chloroformnarkose 18 mal Albuminurie, deren Dauer meist zwischen 1—4 Tagen schwankte, in einem Falle aber 22 Tage betrug. Weitere Angaben darüber wurden von Luther[4]), Rindskopf[5]), Alessandri[6]), Barbacci und Bebi[7]), Wunderlich[8]), Friedlaender[9]), Niebergall[10]), Vidal[11]), Ledoux[12]), Arnozan[13]), Inizian[14]) und Anderen gemacht. Vergleicht man nun diese verschiedenen Angaben, so fällt auf, wie weit sie hinsichtlich der procentualen Häufigkeit des Auftretens von einander abweichen und es lässt sich dafür weder hinsichtlich

1) Teissier vide Stiles and Macdonald, Scottish med. and surg. journal. Jg. VII. 1904. — Aubertin, Les effets tardifs du chloroforme. Thèse de Paris. 1906.

2) Patein, De l'albuminurie consécutive aux inhalations chloroformiques. Thèse de Paris. 1888.

3) Lutze, Ueber den Einfluss der Chloroformnarkose auf die menschlichen Nieren. Würzburger Inaug.-Dissert. 1897.

4) Luther, Ueber Chloroformnachwirkung. Münchener med. Wochenschr. 1893. No. 1.

5) Rindskopf, Klinische Beobachtungen über den Einfluss der Chloroformnarkose auf die menschlichen Nieren. Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 40.

6) Alessandri, Degli effetti del chloroformio sull'organismo ed in particolari sui reni. Il policlinico. 1893.

7) Barbacci e Bebi, Sull'azione dell'etere e del chloroformio sui reni. Il policlinico. 1896.

8) Wunderlich, Klinische Untersuchungen über die Wirkung der Aether- und Chloroformnarkose auf die Nieren. Beitr. zur klin. Chir. 1894.

9) Friedlaender, Ueber die Beeinflussung der Nierenfunction durch die Chloroformnarkose. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. 1894.

10) Niebergall, Ueber den Einfluss längerer Chloroformnarkose auf Blut und Harn. Inaug.-Dissert. Basel. 1894.

11) Vidal, Influence de l'anesthésie sur les phénomènes cliniques de l'organisme. Thèse de Paris. 1887.

12) Ledoux, De l'influence de chloroforme sur les reins. Albuminurie et cylindrurie post-chloroformiques. Thèse de Paris. 1903—1904.

13) Arnozan, Prognostic des Albuminuries. Congrès de médecine de Nancy. 1896.

14) Inizian, De l'intoxication par les dérivés chlorés résultant de la décomposition du Chloroforme. Thèse de Toulouse. 1907.



der Qualität des Chloroforms noch seiner Quantität oder der Dauer der Narkose eine Beziehung aufstellen, man wird vielmehr dazu gedrängt, eine verschiedene Widerstandsfähigkeit der Nierenepithelien bei den verschiedenen Individuen anzunehmen, welche theils angeboren, theils durch frühere Schädlichkeiten, Intoxicationen, Infectionen, Gravidität und Abusus von Genussmitteln erworben sein mag. Die Albuminurie verschwindet meist in wenigen Tagen, sie kann aber auch länger dauern und unter dem Symptomencomplex der Urämie letal endigen. Aehnlich wie bei den Nieren liegen hinsichtlich der Functionsstörung die Verhältnisse bei der Leber.

Die morphologische Veränderung, welche der Albuminurie, den Functionsstörungen der Leber und des Herzens zu Grunde liegt, ist im Princip dieselbe, nämlich eine fettige Degeneration des Drüsenepithels und des Myocards. Auf Grund der zahlreichen vorliegenden Arbeiten, erwähnt seien nur Nothnagel[1]), Bouchard[2]), Laborde[3]), Toth[4]), Ungar[5]), Strassmann[6]), Ostertag[7]), Thiem und Fischer[8]), Fraenkel[9]), Pozzi[10]), Bastianelli[11]), Kast und Mester[12]) und Ajello[13]) kann man den Thatbestand dahin zusammenfassen, dass eine Einwirkung auf die Drüsenepithelien und die Muskelfasern des Herzens direct stattfindet und dass daneben eine directe toxische Wirkung auf die rothen Blutkörperchen existirt.

Aehnlich liegen nun die Verhältnisse bei der Phosgenintoxication; die Beziehungen sind aus dem Grunde um so innigere, weil wir annehmen müssen, dass die toxische Nachwirkung des Chloroforms im Körper zum grösseren Theile auf der Bildung von Abbauproducten derselben beruht, welche mit denen des Phosgens identisch sind, das ebenfalls selbst intermediär als ein solches Umwandlungsproduct des Chloroforms auftreten kann. Dadurch wird aber das ganze Bild dieser Vorgänge ein sehr wenig scharfes, da diese auftretenden anatomischen Läsionen weder für das Chloroform noch für das Phosgen charakteristisch sind, sondern sich bei einer grossen Anzahl toxischer Substanzen finden, welche von aussen her auf den Organismus einwirken können, oder im Verlaufe von allerlei Krankheitsvorgängen in ihm entstehen können und welche

---

1) Nothnagel, Fettdegeneration der Organe bei Aether und Chloroform. Berliner klin. Wochenschr. 1886. No. 4.

2) Bouchard, Étude expérimentale sur la mort qui succède à l'injection sous-cutanée de chloroforme sur les aminaux. Gazette hebdomadaire médicale. 1886. No. 7. p. 104.

3) Laborde, Centralbl. f. klin. Med. 1886. S. 660.

4) Toth, Centralbl. f. klin. Med. 1888. S. 241.

5) Ungar, Ueber die tödtliche Nachwirkung der Chloroforminhalation. Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. N. F. Bd. 47. S. 98.

6) Strassmann, Ueber die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchow's Archiv. Bd. 115. S. 1.

7) Ostertag, Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchow's Archiv. Bd. 118. H. 2.

8) Thiem und Fischer, Ueber tödtliche Nachwirkung des Chloroforms. Virchow's Archiv. Bd. 118. H. 2. S. 250.

9) Fraenkel, Virchow's Archiv. Bd. 127. S. 381 und Bd. 129. S. 254.

10) Pozzi, De la valeur des altérations du rein consecutives aux corps fibreux de l'uterus. Annales de gynécol. Juli 1894.

11) Bastianelli, Boll. de la società Lancisiana degli ospedali di Roma. 22. VI. 1890. p. 325.

12) Kast und Mester, Stoffwechselstörungen nach lange dauernder Chloroformnarkose. Zeitschr. f. klin. Med. XVIII. 1891. S. 469.

13) Ajello, Sulle alterazioni organiche dependenti della narcosi chloroformica. Clinica chirurgica. 1896. No. 8.



eine Alteration der Stoffwechselvorgänge bedingen, deren sichtbarer Ausdruck eben in diesen allgemeinen Erscheinungen der fettigen Degeneration vorliegt.

Was nun in den Einzelheiten die Entwickelung des histologischen Befundes anbetrifft, so sollen an der Hand der mikroskopischen Präparate die einzelnen Stadien für die verschiedenen Organe und zwar nacheinander für die Nieren, die Leber und das Myocard, dargestellt werden.

Betrachtet man einen Schnitt aus der Niere eines Thieres, das ungefähr 24 Stunden nach der Phosgeninhalation zu Grunde gegangen ist, so findet sich Folgendes: Die Glomeruli sind deutlich vergrössert, die Gefässschlingen derselben sind gedehnt und mit normal aussehenden Blutkörperchen angefüllt, das Glomerulusepithel zeigt keine Veränderungen, der Glomerulusraum ist mit rothen Blutkörperchen ausgefüllt, welche durch Diapedese dorthin gelangt sind. Weder in der Rindenschicht noch in der Markschicht zeigen die Epithelien der Nierencanälchen Veränderungen, nur hier und da sind sie etwas comprimirt durch die Erweiterung der ihnen benachbarten Blutgefässcapillaren; an anderen Stellen sind die Canälchen erweitert und vollgestopft mit Blutkörperchen, die theils frei liegen, theils zu Blutkörperchencylindern verschmolzen sind. In dem Maasse, wie diese dem Hilus der Papille näher liegen, nimmt ihre scharfe Begrenzung ab und sie verwandeln sich in homogene, gelbliche, stark lichtbrechende Cylinder (wachsige Degeneration). Im interstitiellen Gewebe sind die Gefässcapillaren erweitert, und es finden sich, namentlich an der Grenze von Rinde und Mark, zahlreiche streifenförmige Hämorrhagien.

Tritt der Tod nach etwa 5 Tagen ein oder tödtet man ein Thier nach dieser Zeit, so bietet sich das folgende Bild: Die Glomeruli sind zum Theil vergrössert und es findet sich eine Nekrose und Desquamation der Capillarepithelien, derart, dass mitten im Glomerulus oder an seiner Peripherie Gefässschlingen hervortreten, deren Epithel abgestossen und in homogene, helle Schollen verwandelt ist. An anderen Stellen ist der nekrotisirende Process noch weiter gegangen und der Glomerulus ist geschrumpft, eine deutliche Kernfärbung ist in ihm nicht mehr vorhanden, indem auch das Epithel der Bowman'schen Kapsel degenerirt. Auch das Epithel der Harncanälchen, insbesondere in den gewundenen Abschnitten, zeigt Zellnekrosen. Die Kerne sind nicht mehr distinct färbbar und das Protoplasma ist in eine körnige homogene Masse, in welcher die Zellgrenzen verwischt sind, verwandelt. Stellenweise sind auch die Zellen vergrössert und trübe. Das Lumen der Canälchen ist erweitert, stellenweise leer, stellenweise mit hyalinen und körnigen Massen angefüllt, welche von der Desquamation der Epithelien herrühren. Das intertubuläre Bindegewebe tritt deutlich hervor. Vereinzelt finden sich auch Rundzellen im intertubulären Bindegewebe. Dieser Process kann soweit gehen, dass die nekrotischen Epithelien oder deren Umwandlungsproducte mit dem interstitiellen Gewebe und den Gefässwänden verschmelzen zu körnigen oder hyalinen Schollen, welchen die ursprüngliche Structur abhanden gekommen ist.

Hand in Hand mit diesen nekrobiotischen Vorgängen verläuft die Bildung der Fetttröpfchen in verschiedenster Grösse und Lage. Diese Darstellung ist ganz knapp und summarisch, aber es würde zu weit führen, auf die Einzelheiten einzugehen, da dabei einerseits vieles Bekannte wiederholt werden müsste und eine ganze Reihe schwieriger Fragen, wie Herkunft, Bildungsweise, Beschaffenheit der Fetttröpfchen, discutirt werden müssten. So viel lässt sich aber aus dem Vorhergehenden folgern, dass die Alteration der Nieren mit acuten Entzündungserscheinungen einsetzt, und dass sich an diese nekrotische Vorgänge anschliessen, welche ein mannigfaltiges Bild der entstehenden secundären Degenerationen, hyaline, hydropische, wachsige und fettige Degeneration, liefern können, von denen die letztere sich als die persistenteste erweist und im Fortschreiten des Processes in Concurrenz mit den reparativen Processen der Bindegewebsneubildung immer mehr in den Vordergrund tritt.



Was die Leber anbetrifft, so ist das erste Stadium dadurch charakterisirt, dass die Capillaren stark erweitert und mit Blut gefüllt sind, dadurch werden die Leberzellstränge zusammengepresst, deformirt und auseinandergedrängt. In den Gefässschlingen der Lebercapillaren finden sich vielfach braunrothe Pigmentkörner, welche von dem Untergang rother Blutkörperchen herrühren und diese Pigmentkörnchen liegen auch zahlreich im periportalen Bindegewebe und zwischen den Leberzellen. Im zweiten Stadium tritt die fettige Degeneration zunächst in den centralen Zonen der Acini deutlicher hervor, indem dort die grösseren Fetttröpfchen liegen. Vielfach sind die Kerne der Leberzellen zu Grunde gegangen und die Zellstructur weitgehend alterirt, in der Peripherie dagegen, wo die Degeneration weniger weit fortgeschritten ist, zeigen die Zellen vielfach noch ihre normale Form, wenn auch dort die Zellkerne schon vielfach zu Grunde gegangen sind. Das periportale Bindegewebe ist trübe und zellarm. Der Process schreitet in der Weise weiter, dass die fettige Degeneration sich über das ganze Organ ausdehnt, aber nicht überall gleichmässig intensiv ist. In einzelnen Leberzellen finden sich Fetttröpfchen, welche Protoplasma und Zellkern zur Seite drängen; oft ist dadurch die Zelle vergrössert und kugelig an Stelle der normalen polygonalen Form, aber sie besitzt noch einen mondsichelförmigen Protoplasmaantheil, in welchem der Kern liegt. In anderen Leberzellinseln, meist solchen im Centrum der Acini, ist die Degeneration oft soweit fortgeschritten, dass die zelligen Elemente zerstört sind. Es finden sich dort körnige Herde mit Fetttröpfchenmassen, in welchen die geformten Elemente zu Grunde gegangen sind, sodass dort die Fetttröpfchen und Pigmentkörner frei in den coagulirten Massen liegen, welche das feine Bindegewebsstroma deutlicher hervortreten lassen.

Im Myocard treten die Veränderungen langsamer hervor und zeigen sich zuerst an den Papillarmuskeln. Es finden sich einzelne Muskelfasern, welche ihre Querstreifung verloren haben und welche weiterhin in homogene, hyaline und durchscheinende Schollen, die fragmentirt sind, sich umwandeln können. Unmittelbar neben diesen degenerirten Fasern finden sich wieder andere, die normal sind. Es kommt also nicht zu einer diffusen fettigen Degeneration, sondern dieselbe tritt in Form kleiner Herde auf. Im Allgemeinen bewahren die degenerirten Fasern ihre Form, ja lassen sogar vielfach noch ihre Querstreifung und ihre Kerne erkennen, sie sind nur breiter als die normalen und von feinen Fettkörnchen durchsetzt. Auch im Endocard, insbesondere an den Aortenklappen, finden sich entzündliche Veränderungen, welche einer subacut verlaufenden Endocarditis entsprechen.

Auch was die Alterationen der Lungen anbelangt, so sind die hier auftretenden Veränderungen hinsichtlich des anatomischen und histologischen Bildes keine specifischen, sondern solche, wie sie sich bei ätzenden irrespirablen Gasen in mehr minder grossem Umfange einzustellen pflegen. Es entstehen zunächst Zellnekrosen des respiratorischen Epithels, an welche sich eine Exsudatbildung mit consecutiver Fibrinausscheidung anschliesst, kurz das Bild einer Bronchopneumonie bei längerem Verlaufe, eines acuten Emphysems mit terminalem Oedem bei rasch tödtlich endendem Verlaufe; diese im Einzelnen darzustellen, ist wohl überflüssig, da es sich hier um allgemein bekannte Dinge handelt.

Entsprechend der Intensität der Aetzwirkung verläuft die Reparation dieser Schädigungen der Lungen, wie auch die klinischen Fälle bestätigen, sehr langsam, und es finden sich in solchen Fällen ausgedehnte bindegewebige Narbenzüge, die vielfach zu tiefen Einziehungen der Lungenpleura führen. Es ist ersichtlich, dass der langsame Verlauf dieser Entzündungserscheinungen und ihrer bindegewebigen Reparation nicht nur durch die Störung der normalen Function der Lunge für das Individuum von Bedeutung ist, sondern auch die Möglichkeit bietet zu einer Secundärinfection mit Tuberculose oder zur Activirung eines latenten tuberculösen Herdes. Aber auch davon abgesehen erweisen sich die Schädigungen des Respirationstractus als äusserst



hartnäckige, welche — beim Menschen — durch langwierige Pneumonien und verminderte Resistenz der Lungen gegen spätere Schädigungen und Infectionen solche Individuen für lange Zeit oder vorzeitig dauernd arbeitsunfähig machen können.

An der Bekämpfung der Schädigungen der Arbeiter, welche in ihren Betrieben möglich ist, hat die chemische Industrie selbst ein grosses wirthschaftliches Interesse; dazu kommt, dass in einem technisch vervollkommneten Betriebe, der mit möglichst hoher Ausbeute zu arbeiten bestrebt ist, die Schädlichkeiten sich von selbst verringern, da der Arbeiter vielfach kaum mehr mit den Stoffen in Berührung kommt. Was weiterhin geschehen kann, um durch Erkenntniss der schädlichen Wirkungen der in der Technik verwandten Substanzen eine immer weitergehende Prophylaxe durchzuführen, das wird die chemische Grossindustrie, der hierzu die Anregungen und Bedürfnisse viel näher liegen und alle Hülfsmittel viel reichlicher zu Gebote stehen, wie jeder anderen Instanz, ebenfalls zu leisten bestrebt sein, und so waren es auch in erster Linie deren praktische Interessen, welche die vorstehende Untersuchung und ihre Mittheilung veranlassten.

VIII.

Aus der chirurg. Abtheilung des Alt-Katharinenhospitals in Moskau.

Zur Frage der Resorption der Nierengewebeemulsion aus der Bauchhöhle.[1]

Von

Priv.-Doc. Dr. **P. Herzen.**

Schon seit längerer Zeit mit der Nephrolysinfrage beschäftigt, hatte ich oft Gelegenheit, die Frage über die Resorption der Nierengewebsemulsion im Organismus zu berühren und womit ferner eine Immunität desselben der Niere gegenüber erzielt wird.

Diese Emulsion kann dem Versuchsthiere subcutan injicirt werden, jedoch ruft diese Methode häufig locale Erscheinungen hervor und complicirt dadurch den Resorptionsprocess des injicirten Zellmaterials; dagegen hat die intraperitoneale Injection viele schon bekannte Vortheile und benutzte ich sie auch ausschliesslich bei allen meinen Versuchen.

Die Nierenemulsion wird folgendermaassen zubereitet: Das Kaninchen wird mit dem Kopf nach unten in fast verticaler Richtung aufgehängt und durch Oeffnen der Carotis getödtet; durch Compressionsmassage des ganzen Rumpfes wird das Blut zum Kopfe gedrängt und zum Abfluss gebracht; alsdann werden die Nieren aseptisch subcapsulär entfernt, in ein sterilisirtes Glas gelegt, gewogen, in kleine Theile zerstückelt und dann in einen Mörser gebracht, in welchem schon vorher ein wenig reiner sterilisirter Sand hineingeschüttet wurde. Die Mörserkeule ist mit einem Schirm aus Filtrirpapier versehen. Die Nierenstückchen werden mit dem Sande solange verrieben, bis eine halbflüssige, graue, homogene Masse erhalten wird, zu der jetzt allmählich 10—15 ccm einer physiologischen Lösung, die mit dem Nierenparenchym isotonisch ist, hinzugegossen werden (Gefrierpunkt — 0,78°, entspricht einer Lösung von 12,5 NaCl auf 1000,0 Aqua destill.). Auf diese Art erhält man eine Emulsion aus Nierenparenchym, wobei der Sand beim Abgiessen der Flüssigkeit auf dem Boden des Mörsers bleibt. Diese Emulsion wird auf ein dichtes, aber sehr dünnes Metallnetz, das über einen Glastrichter gespannt ist, gegossen und mit der Mörserkeule durchgerieben. Auf dem Netze bleiben gewöhnlich unbedeutende kleine weisse Bindegewebsfetzen zurück.

---

1) Sämmtliche Literaturangaben befinden sich ausführlich in meiner Dissertationsschrift: P. Herzen, Ueber Nephrolysine. Moskau 1909. Alt-Katharinenhospital.



Rathéry räth nicht oben angegebene Technik anzuwenden, da seiner Meinung nach auf diese Art nur ein sehr geringes Quantum des verriebenen Nierenparenchyms, von der Spritze aufgesogen, dem Thiere injicirt wird. Diese Meinung ist jedoch nicht recht haltbar; auf dem Netze bleiben ca. 0,02—0,03 g Bindegewebsreste von 2 Nieren, im Gewichte von ca. 8—10 g zurück, alles Uebrige geht durch das Sieb und wird zur Injection benutzt. Die also erhaltene Emulsion geht leicht durch eine Nadel mittlerer Stärke. Sie enthält, wenn auch in sehr geringer Menge, ganz kleine Sandkörnchen, die bei der Untersuchung der Bauchhöhle post injectionem nachgewiesen werden konnten. Bei den letzten Versuchen präparirten wir die Emulsion wie oben, nur ohne Sand, und erhielten eine vorzügliche Emulsion, die nur reines Parenchym enthaltend, zu Immunisationszwecken völlig geeignet war.

Nach sorgfältiger Desinfection des Operationsfeldes wurde diese Emulsion dem Versuchskaninchen in die Bauchhöhle injicirt, wobei ich als Injectionsstelle die Mittellinie an der unteren Bauchhälfte wählte. Das Injectionsquantum beträgt $^1/_2$—$^1/_4$ Nieren.. Ueber die Resorption der Emulsion und die Reaction des Organismus auf diesen Eingriff schwanken die Angaben.

Castaigne und Rathéry fanden, dass das Kaninchen nach der Injection der Emulsion von 2 Meerschweinchennieren in 24 Stunden getödtet wurde, wobei im Harn Eiweiss in grosser Menge nachweisbar war. Kleine aber wiederholte Dosen führen unter Erscheinungen einer progressiven Adynamie und Kachexie das Thier zum Tode. Die Kaninchen vertragen diese Injectionen sehr schlecht. Rathéry (l. c.) hat von 30 Versuchsthieren 20 verloren und zwar theils in den ersten Tagen, theils im Verlaufe von 2—3, ja sogar 20 Wochen. Zuweilen beobachtete er starke Krämpfe. Eiweiss war jedesmal nach der Injection im Harn nachweisbar. Bei wiederholten Injectionen (4 mal im Laufe von 10 Tagen) von einer Kaninchenniere verlor er das Versuchskaninchen, aber bei einer einmaligen von $1^1/_2$ Nieren lebte das Thier noch 20 Tage und wurde vor seinem Tode getödtet, um die Nieren besser untersuchen zu können; das Thier hatte 570 g Körpergewicht verloren.

Abbarran-Bernard geben an, dass die subcutane intraperitoneale Injection von 2 Meerschweinchennieren auf 1000 g Kaninchengewicht das Versuchsthier in 3 Tagen tödtet, die Injection einer Niere in 4 Tagen; Abmagerung wurde beständig, zuweilen auch Krämpfe beobachtet. Sogar bei geringeren wiederholten Injectionen konnte die Maximaldosis von $1^1/_2$ Meerschweinchennieren auf 1000 g Kaninchengewicht ohne letalen Ausgang nicht überschritten werden.

Zu ganz entgegengesetzten Resultaten kommt der Amerikaner Pearce. Er ist überzeugt, dass die hohe Sterblichkeit nach der Emulsionsinjection von einer Punctionsinfection und nicht von der Giftigkeit des Nierengewebes abhängig ist. Seine Versuchsthiere haben, bei sehr geringen Veränderungen in den Nieren, alle Injectionen der Nierenemulsion vertragen, und hatte er keinen Todesfall, es sei denn in Fällen, wo Infection vorlag.

Ich machte 16 Versuche. In 13 Fällen injicirte ich den Kaninchen intraperitoneal eine Kaninchennierenemulsion und in 3 Fällen eine aus Meerschweinchennieren.



In einigen Minuten nach der Injection wurden die Thiere unruhig legten sich mit ausgestreckten Hinterfüssen auf die Seite, sprangen plötzlich auf, um sich auf einer anderen Stelle ebenso hinzulegen. In den weiteren 20—30 Minuten waren die Thiere deprimirt, dann aber trat ein Excitationsstadium ein: die Athmung war beschleunigt, mit hochgehobenem Kopfe und gespitzten Ohren gingen sie im Käfig aufgeregt hin und her. Ein wesentlicher Unterschied der Verimpfungssymptome bei der Injection von Meerschweinchen- oder Kaninchennieren war nicht vorhanden. Allenfalls scheinen erstere eine etwas stärkere Intoxication hervorzurufen. Krämpfe stellten sich ein, die ich bei letzteren nicht beobachtete. Selbstverständlich, dass die Intoxication proportionell dem Injectionsquantum war. Dieser acute Intoxicationszustand hält ca. 1 Stunde, zuweilen etwas länger an und klingt dann allmählich ab und die Thiere beruhigen sich wieder. Am nächsten Tage sind sie noch etwas apathisch, sitzen in einer Ecke des Käfigs und fressen und trinken weniger; dann kehren sie aber bald zur Norm zurück. Bei weiteren Injectionen wiederholt sich derselbe Symptomencomplex.

Die Menge der injicirten Emulsion variirte in unseren Experimenten von $^1/_2$—4 Kaninchen- bezw. Meerschweinchennieren. Letaler Ausgang trat nur in den Fällen ein, wo 4 Kaninchennieren injicirt wurden; wobei die Thiere noch 14 Stunden nach der Injection lebten. Die Injection von 4 Meerschweinchennieren rief sofort schwere Intoxicationserscheinungen, aber keinen Exitus hervor.

Wie wir gesehen, hat die Injection von Nierenemulsion in die Bauchhöhle eine äusserst starke Wirkung auf den Organismus, der jedoch, meiner Beobachtung nach, nicht mit gleicher Intensität, je nach der Individualität des Versuchsthieres, auf diesen Eingriff reagirt.

Diese Reaction äussert sich ausser den schon erwähnten Symptomen noch darin, dass die Tiere in den ersten 2 Tagen wenig, zuweilen sogar gar keinen Harn ausscheiden, schliesslich zeigt sich in den nächsten 3 bis 10 Tagen Eiweiss im Harn. Bei den Thieren, die kurz nach der Injection getödtet wurden, war der Sectionsbefund folgender: Trübe Schwellung der Nieren und Vacuolisation, zuweilen noch eine Nekrose der Zellen, die die Vena centralis der Leberlappen umgeben.

Diese starke Reaction der intraperitonealen Injection der Nierenemulsion auf den Allgemeinzustand des Thieres, die unmittelbar nach der Injection eintritt und sich in Oligurie und Albuminurie documentirt, beweist, dass ein Theil der Emulsion, jedenfalls der in Lösung befindliche Theil, schnell in die Lymph- und Blutbahn übergeht.

In unseren Versuchen ist der Beweis hierzu noch damit gebracht, dass bei der Section der Versuchsthiere am Tage nach der Injection in der Bauchhöhle freie Flüssigkeit garnicht oder nur in sehr geringer Menge vorhanden war. Bei einer ganzen Reihe von Autoren finden wir eine Bestätigung dieser Beobachtung. — Anfangs glaubte man, dass nur das Diaphragma den Dienst der Resorption von Flüssigkeiten und Emulsionen besorge, später wurde diese Fähigkeit hauptsächlich bezüglich der Resorption der echten Emulsion auch dem Bauchfell, besonders dem Netz zugesprochen (v. Recklinghausen, Beck, Maffucci, Muscatello,

Sulzer, Ussoff, Orloff, Schieferdecker, Heusner, Clairmont und Haberer u. a.). Ob hier die Osmose und Diffusion eine Rolle spielen (Hamburger, Cohnstein, Ussoff u. a.) oder die vitalen Eigenheiten der Serosa des Peritoneum (Heidenhain, Orloff, Cohnheim, Starling und Tubby u. a.) ist eine Frage, auf die ich hier nicht eingehen kann. Wegner hat schon vor 30 Jahren bewiesen, dass sich Flüssigkeit aus der Bauchhöhle äusserst schnell resorbirt. Nach der Injection von 20 g destillirtem Wasser oder menschlichem Harn oder physiologischer Lösung in die Bauchhöhle des Kaninchens, wurde dieses Quantum in 24 Stunden resorbirt; bei der Injection von grösseren Mengen (bis zu 200 g) künstlich erwärmten Serums erwies sich bei der Section, dass nach einer Stunde 50, 60, 65, 85 ja sogar 135 g dieser Flüssigkeit resorbirt waren. Diese Resorptionsflüssigkeit des Peritoneums variirt natürlich in den individuellen Grenzen. Die Menge der resorbirten Flüssigkeit in den ersten Stunden steht noch ausserdem in Abhängigkeit vom injicirten Quantum. Ob die Resorption nur durch die Lymphbahn stattfindet (v. Recklinghausen, Beck, Muscatello, Sulzer, Cohnstein u. a.) oder unmittelbar durch die Blutgefässe (Heidenhain, Hamburger, Orloff, Klapp, Exner, Starling u. Tubby, Clairmont und Haberer) ist eine noch nicht abgeschlossene Frage. Allem Anscheine nach, wie Wegner und Hamburger annehmen, kommen beide Wege in Betracht bei dieser schnellen Massenresorption von Flüssigkeit, besonders beim Vorhandensein eines erhöhten, jedoch nicht Ueberdruckes, in der Bauchhöhle. Wegner und Klapp fanden, dass die in die Bauchhöhle gespritzten Lösungen mit einer solchen Geschwindigkeit ins Blut übergehen, als ob sie direct in die Blutbahn injicirt worden wären. Kurz nach den Veröffentlichungen von Klapp, Schnitzler und Ewald konnten auch Clairmont und Haberer etwa 15—30 Minuten nach der Injection von Jodkali in die Bauchhöhle Jod im Harn nachweisen. Freytag spritzte eine Mischung von Lactose und Jodkali in die Bauchhöhle und fand beide Stoffe nach einer Stunde im Harn, wobei die Lactoseausscheidung etwas schneller als die von Jod vor sich ging und nach ca. 4—8 Stunden sistirte, während Jod noch nach ca. 8—24 Stunden im Harn nachgewiesen wurde. Dieses Experiment beweist, dass gleichzeitig in die Bauchhöhle injicirte Flüssigkeiten nicht gleichzeitig resorbirt und auch nicht gleichzeitig ausgeschieden werden.

Eiweissstoffe werden um so schneller resorbirt, je isotonischer sie dem Blutserum sind (Hamburger).

Wegner fand, dass Milch in den ersten 24 Stunden völlig resorbirt wird.

Nikolski und Orloff bewiesen, dass isogenes Serum, sowie defibrinirtes Blut gleichfalls im selben Zeitraum resorbirt werden; Orloff noch ausserdem, dass Hundeserum Hunden injicirt sich äusserst schnell resorbirt, jedoch noch schneller Wasser und anorganische Stoffe, am langsamsten organische. Schnitzler und Ewald dagegen fanden, dass die Resorption von salzhaltigen colloiden Flüssigkeiten langsamer vor sich geht, als die wässerigen Lösungen dieser Salze. Danielsen trat dieser Frage noch näher und erbrachte den Beweis, das krystalloide und colloide Stoffe nicht gleichmässig resorbirt werden. Als Beispiel für erstere



wählte er Jodkali, für letztere Arg. colloid. Crédé. Nach der Injection dieser Stoffe konnte er ihre Anwesenheit sowohl der dem Ductus thoracicus entnommenen Lymphe, als auch in dem Blute der Carotis nachweisen. Das Resultat dieser Untersuchungen ist, dass krystalloide Stoffe aus der Bauchhöhle durch den Blutstrom, colloide durch den Lymphstrom resorbirt werden. Schnitzler und Ewald constatiren eine Resorptionsverlangsamung nach der Injection von Bakterientoxinen und -proteinen.

Nach der Ansicht von Clairmont und Haberer beschleunigt eine geringe Peritonealreizung und eine diese begleitende Hyperämie die Resorption der in die Bauchhöhle injicirten Flüssigkeiten.

Klapp und Danielsen sahen nach activer Hyperämie der Bauchhöhle, bedingt durch locale Anwendung heisser Luft, ebenfalls eine Resorptionsbeschleunigung.

Glimm machte dieselbe Beobachtung nach Erzeugung einer künstlichen Hyperämie.

Zu ganz anderen Resultaten kommt man beim Vorhandensein einer stark toxischen, wenn auch nicht infectiösen Peritonitis; nach Freytag vermindert sich dann die Resorption aus der Bauchhöhle ganz bedeutend, natürlich bei mehr oder weniger sonstigen gleichen Verhältnissen wie: normaler Peristaltik und Athmungsexcursionen des Diaphragmas, Fehlen von Blutungen aus irgend einer Stelle, Ueberfüllung des Organismus mit Wasser usw.

Bezüglich der nicht löslichen Stoffe, wie Bakterien und Partikelchen, die in Form einer Emulsion in die Bauchhöhle injicirt werden, kann auch eine starke Anfangsbeschleunigung der Resorption constatirt werden. Zwar ist nach Peiser in der ersten Stunde die Resorption der Bakterien am stärksten (acute Resorption) und dann erst vertheilt sie sich auf einen längeren Zeitraum (chronische Resorption).

Glimm konnte ebenfalls den Beweis erbringen, dass die Versuchsthiere in Folge der schnellen Resorption des Infectionsstoffes an Peritonitis zu Grunde gingen.

Jegoroff (im Laboratorium von W. W. Woronin) controlirte die Versuche von Halban und fand, dass die Bakterien sich aus dem Unterhautzellgewebe um so schneller resorbiren, je weniger sie pathogen sind. Sehr stark virulente Bakterien resorbiren sich sehr langsam, schwach pathogene sehr schnell, weil sie lymphogene Eigenschaften besitzen. Carmin, emulgirt in physiologischer Lösung, verhält sich wie Bakterien, Farbepartikelchen werden gleich wie Bakterien vom Lymphsystem resorbirt.

Peiser, Glimm und Danielsen behaupten, dass Bakterien aus der Bauchhöhle durch die Lymphbahnen resorbirt werden. Partikelchen chinesischer Tusche, Kohlenstaub etc., ebenso Milchfetttröpfchen reagiren wie Bakterien, theils werden sie vom Netz aufgefangen und von dort durch das Lymphsystem weitergeschafft (Maffucci, Heusner u. a) theils gehen sie unmittelbar durch die Lymphgefässe des Diaphragma in den Ductus thoracicus ins Blut über (v. Recklinghausen, Wegner, Auspitz,

Ussoff, Sulzer, Heusner u. a.), wo sie oft schon ev. nach einer Stunde nach der intraperitonealen Injection aufzufinden sind.

Aus diesen Ausführungen ist es ersichtlich, dass auch ein Theil der in Lösung befindlichen Nierenemulsion unmittelbar direct nach der Injection resorbirt wird. Dasselbe geschieht auch aller Wahrscheinlichkeit nach theilweise mit den minimalsten Partikelchen der Emulsion. Von diesem Allgemeinprocess hängen auch die ersten Symptome ab.

Für die grösseren Partikel, Kern- und Zelltrümmer, umsomehr für ganze Zellen oder Theile der Canälchen usw. tritt eine andere mehr complicirte Art der Resorption in Kraft und zwar die Phagocytose.

Die locale Reaction des Peritoneums äussert sich, wie wir später noch sehen werden, nach der Injection der Nierenemulsion im Auftreten einer grossen Menge in der Bauchhöhle frei umherziehender Zellen. Schon vor längerer Zeit hat Issajeff in seinen äusserst interessanten Experimenten über Verstärkung der künstlichen Immunität gegen Cholera gefunden, dass die intraperitoneale Injection von verschiedenartigen Stoffen eine Leukocytose des Peritoneums hervorruft und diese wiederum die Widerstandsfähigkeit des Thieres gegen die Infection steigert.

R. Petit, Miyake, Clairmont und Haberer u. A. controlirten die Issajeff'schen Versuche und bestätigten sie.

Diese Leukocytose tritt nicht sofort auf, sondern nach der Injection einer Kochsalzlösung, Bouillon, 2proc. Nucleinlösung u. s. w. macht sich eine Verminderung der Peritonealflüssigkeit an Leukocyten bemerkbar. Diese negative Chemotaxis dauert einige Stunden und dann erst beginnt eine Leukocytenvermehrung. Die Periode der positiven Chemotaxis erreicht ihr Maximum nach ca. 24 Stunden.

Unter der Leitung von W. Woronin wurden alle diese Versuche von Poljakoff sorgfältig geprüft. Letzterer fand, dass die Injection einer jeden Flüssigkeit oder Emulsion in die Bauchhöhle mit Ausnahme einer physiologischen Lösung von der Temperatur des Körpers eine reactive Peritonitis hervorruft; unverzüglich kann eine Gefässdilatation, Emigration der Leukocyten in das umgebende Gewebe und ein Fibrinniederschlag (hauptsächlich deutlich am Netz) beobachtet werden. In der Bauchhöhle selbst tritt nach sofortiger Leukocytenvermehrung eine Verminderung derselben — Leukopenie — ein, die ca. 15—20 Minuten anhält, dann vermehren sie sich aufs Neue. Das Auftreten einer Leukopenie stellt zwar etwas Paradoxes vor, findet jedoch in den anderen Entzündungserscheinungen seine Erklärung, und zwar in einem Einschrumpfen des Netzes mit Fibrinauflagerung, die die Leukocyten an sich zieht. Somit ist die Leukopenie dadurch bedingt, dass die Leukocyten sich auf dem Netz und den Peritonealwänden niederschlagen und in der freien Bauchflüssigkeit sehr wenig Leukocyten nachbleiben. Diese schon früher von Durham ausgesprochene Ansicht findet experimentell ihre völlige Bestätigung. Bei Injection von 5 g eines wässrigen Extractes von Blutegelköpfen oder 5 g einer 1 proc. Lösung von Natr. oxalicum verhindern beide Lösungen eine Blutgerinnung. Unter diesen Bedingungen war keine Spur einer Leukopenie zu constatiren.



Bei wiederholten Injectionen von Flüssigkeiten in die Bauchhöhle beobachtete man auch eine Verminderung der Leukopenie. Beim Process der künstlichen Immunität tritt die Leukocytenvermehrung früher auf und wenn man Serum von immunisirten Thieren oder eine Nucleinlösung injicirt, so beginnt die Leukocytenanhäufung schon nach 10 Minuten und die Phagocytose ist nach einer Stunde schon in vollem Gange. Man muss mit Wright annehmen, dass nach wiederholten Injectionen von Zellantigenen im Organismus entweder Opsonine oder cytotrope Stoffe auftreten und diese die Phagocytose beschleunigen.

Miyake fand, gleich wie Issajeff, dass nach einer intraperitonealen Injection von physiologischer Kochsalzlösung eine Periode der Hyperleukocytose auftritt, die ihr Maximum nach ca. 17—24 Stunden erreicht und nach ca. 3 Tagen sistirt.

Diese Schwankungen einer kurzen primären Hypoleukocytose und secundärer Hyperleukocytose erhielt man auch bei Injectionen von Bouillon und Nucleinlösungen in die Bauchhöhle. Im letzteren Falle war die peritoneale Hypo- und Hyperleukocytose sehr prägnant.

Bei Beobachtung des Verlaufes einer künstlich hervorgerufenen peritonealen Infection nach einer Nucleininjection fand er eine extracelluläre Auflösung der Bakterien nach der klassischen Beschreibung von Pfeiffer, dann aber begann eine sehr energische Phagocytose mit den Leukocyten und mononucleären Makrophagen, am stärksten nach 3—4 Stunden. Diese Versuche streifen auch unsere Frage. Bei der Injection von Nierenemulsion werden bekanntlich eine grosse Menge Nuclein oder Nucleinproteide (ob gebunden oder frei, ist eine andere Frage) mitinjicirt, welche bis zu einem gewissen Grade eine peritoneale Reaction hervorrufen müssen, und zwar dieselbe, die von Issajeff, Miyake u. A. schon beobachtet wurde. Nach Metschnikoff spielen, wie bekannt, die Mononucleären bei der Phagocytose der Zellen und Zellreste die Hauptrolle. So kann man, seinen Angaben nach, einige Stunden nach der Injection von Ochsensperma in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens beobachten, wie alle Spermatozoen sich im Leukocytenkörper eingeschlossen finden. Die Injection von Zellenemulsion, Sperma oder Blut (Gänseblut in die Bauchhöhle des Meerschweinchens) ruft anfangs eine kurzdauernde Phagocytose hervor (die auch von anderen Autoren durch eine primäre, schnell vorübergehende Hyperleukocytose nach derartigen Injectionen erklärt wird); dann aber beginnen die Leukocyten sich äusserst schnell zu vermehren und die Zellelemente zu verzehren. Metschnikoff konnte sich überzeugen, dass die mononucleären Leukocyten, Makrophagen und selten die polynucleären (Mikrophagen) lebende Spermatozoen und Erythrocyten verzehren.

Nach einigen (3—4) Tagen nach der Injection von Blut verschwinden die mit Erythrocyten oder deren Resten beladenen Leukocyten aus der in der Bauchhöhle befindlichen Flüssigkeit.

Während dieser Zeit hat das Netz ein rostfarbiges Aussehen bekommen, und zwar in Folge von Ablagerung einer grossen Menge von Erythrocyten, die zerstreut oder an einzelnen Stellen concentrirt in Form kleiner Knötchen von Makrophagen auf dem Netz sich befinden. Ferner

können solche Makrophagen in den Mesenterialdrüsen, in der Leber und hauptsächlich in der Milz aufgefunden werden.

Kantakusen konnte nach einer intraperitonealen Injection von Leberemulsion eine Erweiterung der zu den Mesenterialdrüsen und den Peritonealwänden zuführenden Lymphgefässe constatiren.

Bei der Resorption dieser Emulsion spielen die Hauptrolle die Mononucleären, und wenn auch anfangs die Polynucleären an diesem Process Antheil nehmen, so werden sie dennoch, etwa am 3. Tage, von denselben Makrophagen verzehrt. Beladen mit dem Zelldetritus, wandern die Makrophagen in die Lymphgefässe des Peritoneums und Netzes. Nach 3 bis 8 Tagen nach der Emulsionsinjection enthalten die Mesenterialdrüsen und die Milz diese Makrophagen, durch die sie auch in Folge der Anhäufung von Leberpigment eine bräunliche Färbung erhalten.

Zur Erforschung der Resorption von Nierenemulsion aus der Bauchhöhle machte ich einige Controlversuche. Ich spritzte meine Nierenemulsion in die Bauchhöhle des Versuchsthieres, um dann nach 20 Minuten, nach einer Stunde, ja sogar nach 24 Stunden durch einen weiteren Stich durch die Bauchwände mit einer Glaspipette die Emulsion soviel zurück zu aspiriren, wieviel zur Anfertigung frischer und trockener Präparate genügte.

Die Präparate fertigten und färbten wir auf folgende Art an: Ein Tröpfchen der aspirirten Flüssigkeit wurde vorsichtig zwischen zwei Objectgläschen verstrichen, ca. 10—12 Stunden getrocknet, dann fixirt und gefärbt, oder aber in frischem Zustande untersucht. Zu letzterem Zwecke wurde das mit der zu untersuchenden Flüssigkeit bestrichene Deckglas auf einen Objectträger gelegt und durch den Rand vorsichtig ein Tröpfchen Farbe — Neutralroth — durchgelassen. Die Trockenpräparate wurden theils nach Giemsa gefärbt, theils in Sublimat fixirt und mit Eisenhämatoxylin-Eosin gefärbt. Die Präparate wurden dann in Canadabalsam eingebettet.

Die mit Neutralroth gefärbten frischen Präparate boten im Mikroskop folgendes Bild:

1. Der 20 Minuten nach der intraperitonealen Injection von Nierenemulsion der Bauchhöhle entnommene Inhalt zeigt viel Nierendetritus, ein ganzes Malpighi'sches Knäulchen; Leukocyten waren nicht sichtbar, jedenfalls keine grosse; ferner eine Menge zerstreuter Kerne.

2. Der 24 Stunden post injectionem entnommene Inhalt: Auf den Präparaten sind eine grosse Menge kleiner und grosser einkerniger Leukocyten zu sehen. Die kleinen Leukocyten enthalten in sich kleine Körnchen, die mit Neutralroth gefärbt sind. Die grossen Leukocyten sind mit kleinen und grossen Körnchen gefüllt, die sich ebenfalls mit Neutralroth färben. In einigen sieht man einen grossen Fetttropfen, in einem ein Sandkorn, in anderen Leukocyten findet man veränderte Zellen mit Kernpyknose und zerfallenem Protoplasma.

Die Trockenpräparate bieten folgendes Bild:

1. 20 Minuten nach der Emulsioninjection: Kleine Stückchen der Canälchen sind noch erhalten, jedoch schon verändert. Die Zellen sind von gleichmässiger Rosafärbung, die Kerne sind stellenweise blass oder

färben sich gar nicht und zerfallen in Stückchen. Ausserdem sind eine Menge von Epithelzellen, einzelne mit, einzelne ohne Kerne; das Protoplasma ist gleichmässig gefärbt und die Zellform bis zur Unkenntlichkeit verändert. Ferner sind einzelne Glomeruli mit körnigem Zerfall der Zellen zu bemerken. Alle diese Elemente zusammen bilden den Detritus, indem sich selten vielkernige Leukocyten, rothe Blutkörperchen und viele zerstreute Kerne befinden.

2. Die nach einer Stunde entnommene Flüssigkeit zeigt: Bedeutend weniger freie Nierenzellen; die, die nachgeblieben sind, haben einen sich kaum färbenden Kern, das Protoplasma ist gleichmässig körnig und im Zerfall begriffen; der Detritus besteht hauptsächlich aus körnigem Zerfall und Chromatinresten, selten finden sich noch erhaltene Knäulchen. Jetzt sind grosse Zellen aufgetreten, mit einem grossen bläschenförmigen Kern; ein Theil derselben hat ein ganz gewöhnliches Aussehen, ein anderer Theil ist mit Körnchen und Theilchen von Nierenzellen angefüllt — zuweilen so stark, dass sie den Kern verdecken.

3. 24 Stunden nach der Injection: In der freien Bauchflüssigkeit (sie war so gering, dass es nur mit grosser Mühe gelang, etwas zu erlangen, die Pipette wurde in verschiedene Richtungen gedreht, in einem Falle musste sogar durch die Pipette die Bauchhöhle durchgespült werden) konnten freie Nierenzellen gar nicht mehr nachgewiesen werden, desgleichen auch keine Reste von Canälchen. Auf den Präparaten sieht man sehr viele ein- und mehrkernige Wanderzellen und eine grosse Menge einkerniger Zellen; in den letzteren befindet sich eine verschiedenartige Füllung aus Zelltheilchen, Körnchen und Sandkörnern.

Ich gehe jetzt zur Beschreibung der Präparate über, die aus den Resten der Nierenemulsion hergestellt wurden, die sich in der Bauchhöhle der getödteten oder gestorbenen Kaninchen gebildet hatte. Diese Emulsionsreste stammte von Thieren, denen die Emulsion 2—3 Tage bis 1—2—$2^1/_2$ Monate vor dem Tode injicirt wurde. Diese Präparate wurden in Formalin fixirt und nach Bearbeitung mit Spiritus und Xylol in Paraffin eingebettet, dann geschnitten (6—10 Mikra) und in Hämatoxylin + Eosin, nach van Gieson gefärbt. Unter dem Mikroskop sieht man, dass die Emulsion sich in rundlichen Massen, die auf dem Dickdarm liegen und mit ihm leicht verklebt sind, oder im Netz eingeschlossen, angesammelt hat. Sehr früh, in den ersten Tagen, bedecken sich diese Massen mit einer Schicht von Endothelzellen. In die Masse selbst beginnen sich Wanderzellen hineinzudrängen, hauptsächlich grosse einkernige, jedoch stellenweise findet man in ganzen Strängen angehäuft vielkernige Leukocyten; es ist deutlich zu sehen, wie diese Infiltration von der Darmwand ausgeht.

In der Mitte der Emulsionsmasse findet man anfangs eine Menge von Kernen und Reste derselben, die die Möglichkeit, die Wanderzellen zu beobachten, bedeutend erschweren. In meinen Anfangspräparaten verdunkelte noch der krystallinische oder amorphe Sandstaub das Bild an der dicksten Stelle der Emulsionsmasse.

Ferner bildet sich allmählich an der Peripherie der ganzen Masse ein Häutchen; unter den Endothelialzellen befindet sich eine Schicht von



bindegewebigen Fasern und Zellen, dann Fibroblasten; der centrale Theil der Emulsion hat ein einförmiges homogenes oder kleinkörniges Aussehen. Die Menge der Wanderzellen nimmt ab, während sie an der Peripherie recht gross ist.

Von der Darmwand gehen zarte neugebildete Gefässe und Wanderzellen aus und dringen in die Masse ein; diese festen Massen der Nierenemulsion umgeben sich endlich mit einem dünnen, gut isolirten Häutchen, während die Infiltration mit Wanderzellen geringer wird und bis zu einem Minimum kommt. Die schwachen Verwachsungen mit dem anliegenden Darm werden ganz locker, so dass der rundliche Körper mit ihm nur durch einen ganz dünnen Stiel oder Strang in Verbindung bleibt. Endlich noch kann sich aus den festen Resten der Nierenemulsion ein richtiger freier Körper in der Bauchhöhle bilden.

Die Structur dieser freien Körper ist folgende: Die Hauptmasse im Centrum besteht aus einer amorphen homogenen Masse, an deren Peripherie die bindegewebigen Fasern allmählich dichter werden, bis sie in eine feste bindegewebige Membran mit vereinzelten Zellen, die einen länglichen Kern besitzen, übergehen. An der Oberfläche befindet sich eine Endothelschicht. Die Infiltration mit Wanderzellen ist nicht mehr bemerkbar.

Dass die in den Präparaten sichtbare grosse Menge von kleinen und grossen einkernigen Zellen sich in den ersten 24 Stunden mit der Emulsion vereinigen, ist ein äusserst bemerkenswerther Umstand. Allem Anscheine nach bildet sich in Folge der Reizung nach der Nierenemulsioninjection in der Bauchhöhle ein Exsudat, welches aus emigrirten Leuko- und Lymphocyten und abgelösten Endothelzellen bestehen, welches für die Resorption der Emulsion von ganz besonderer Bedeutung ist.

Das Netz spielt bekanntlich, sowohl bei der Bildung eines Zellexsudates in der Bauchhöhle nach einer gewissen Reifung, als auch bei der Resorption von Zellemulsionen aus der Bauchhöhle eine grosse Rolle (Heusner, Pirone, de Renzi und Boeri, Schieferdecker u. A.). In meinen Versuchen fand ich einen bedeutenden Theil der Emulsion vom Netz aufgefangen.

Metschnikoff bewies schon vor längerer Zeit, dass von allen Emulsionen aus verschiedenen intraperitonealen Organen die Netzemulsion die stärkste hämolytische Wirkung besitze und zwar, weil das Netz die grösste Menge von Makrophagen, d. h. grosser Mononuclearen enthält.

O. Israel behauptet, dass die Exsudatlymphocyten aus dem Lymphsystem herstammen und nicht aus der Blutbahn; sie kommen bei ihrer Wanderung mit dem Lymphstrom aus den Lymphbahnen, die sich um seröse Höhlen herumziehen, in letztere hinein (cit. nach Poljakoff). Die Möglichkeit einer Emigration von Lymphocyten aus den Gefässen wurde häufig bestritten, jedoch von Wolff und in jüngster Zeit von Poljakoff bewiesen. Letzterer bewies, dass das Lymphocytenexsudat in der Bauchhöhle und die Lymphocyteninfiltration um das Gewebe der Mesenterialgefässe durch einen Austritt der Lymphocyten aus den Gefässen bedingt ist. Den Beweis dafür liefert folgendes Experiment: Wenn man die Hinterfüsse des Versuchsthieres stark abkühlt oder ihm subcutan eine Cultur von Bacillus pyocyaneus injicirt, so wird damit eine Leukocytenemigration verhindert



und die Peritonealflüssigkeit bleibt unter solchen Verhältnissen klar, d. h. ohne Leukocytenbeimischung.

Ich fand ausser den kleinen und grossen einkernigen Zellen noch einfache vielkernige Zellen. Kantakusen sah bei seinen Versuchen über Resorption von Leberemulsionen aus der Bauchhöhle, dass nach der Injection einer heterogenen Leber, sowohl vielkernige als auch grosse einkernige Zellen ungefähr in gleicher Menge auftraten und beide beim Beginn phagocytirten. Bei Injection von Leberelementen derselben Art wie das Versuchsthier, übertrifft die Menge der einkernigen Zellen um ein Bedeutendes die der mehrkernigen; letztere nehmen an der Phagocytose keinen Antheil, während erstere schnell die Leberzellen verzehren und sie in grosse Vacuolen verwandeln. Nach Metschnikoff ist bei wiederholter Injection eine Gewöhnung von Seiten der Leukocyten an eine ihnen sonst weniger zukommende Function, die des Verzehrens von Zelldetritus, möglich. Aus obigem resultirt folgendes Factum: Schon sehr bald nach der Injection einer Kaninchennierenemulsion in die Bauchhöhle des Kaninchens beobachtet man eine kurzdauernde Periode, die sich durch sehr geringes Vorhandensein von Leukocyten charakterisirt, dann aber tritt ein Hineindrängen einer reichlichen Menge von Leukocyten und einkernigen Zellen in die injicirte Masse und in die freie Bauchhöhle ein. Diese Zellen, hauptsächlich die einkernigen, fand ich mehr oder weniger mit Inhalt gefüllt, in den kleineren waren Körnchen des injicirten Detritus, in den grösseren zersetzte Nierenzellen oder Theile derselben.

Dieses interessante Bild tritt sehr klar zu Gesicht bei Färbung von ganz frischen Präparaten mit Neutralroth; hierbei färben sich die eingeschlossenen Zellen mit ihren Kernresten oder die Protoplasmareste, während die lebende Zelle, die sie einschliesst, ungefärbt bleibt.

Bei allen meinen Versuchen mit Injectionen von Nierenemulsion in die Bauchhöhle konnte ich feststellen, dass bei den Thieren, die am Tage nach der Injection getödtet wurden, sich in der Bauchhöhle nur sehr wenig freie Flüssigkeit vorfand; die Emulsion war in kleinen und grösseren Mengen in der ganzen Bauchhöhle zerstreut. Wurde aber die Sektion einige Tage, oder noch später nach der Injection ausgeführt, so fanden sich die Reste der Emulsion an einer oder mehreren Stellen, in Form von Belägen oder die Massen, dem Darm aufgelagert oder im Netz eingeschlossen waren. Ein grosser Theil der Emulsion hatte sich resorbirt, was wohl nicht nur allein in Abhängigkeit von der Phagocytose, sondern auch von einer Autolyse der Zellen und einer directen Resorption der Producte dieses Processe steht.

Die Präparate geben die Möglichkeit, die Infiltration dieser Menge von Wanderzellen, die aus den peripherischen Spalten der Darmwand kommen, zu verfolgen und ihre Endorganisation zu beobachten. Diese Häutchen und Massen, die wir in der Bauchhöhle gesehen haben, bedecken sich mit einer Membran, die aus Endothelzellen besteht. Solange der Organisationsprocess vorwärts geht, nimmt der der Phagocytose ab. Ich zweifle nicht, dass zuweilen die Resorption noch nach der Bildung dieser geschlossenen Massen vor sich gehen und sogar bis zu einem völligen Verschwinden der Emulsionsreste aus der Bauchhöhle führen

kann; so war es auch in einigen meiner Fälle. Andererseits verträgt das Peritoneum vorzüglich die Anwesenheit dieser Reste. Nach Rathery wird schliesslich der ganze Rest der Nierenemulsion oder des Nierengewebes immer resorbirt. Dasselbe bestätigt auch Kantakusen und fügt hinzu, dass die endgültige Resorption niemals später als 3—4 Monate auf sich warten lässt. Diese Ansicht lässt sich jedoch bestreiten, auf jeden Fall bezüglich des Gewebes eines gleichartigen Thieres. Zwar fand auch Wischnewsky anfangs grössere Reste von Nierenemulsion in der Bauchhöhle seiner Versuchsthiere, später aber vermisste er diese Befunde und glaubte, dass es deshalb geschah, weil er im Mörser die Emulsion besser verreiben konnte, als in dem Porzellangefässe, das er vorher dazu benutzte. Daraufhin möchte ich erwidern, dass, wenn die Emulsion aus eingefrorenen Nieren zubereitet wird oder aber aus Nieren, auf die nephrolytisches Serum gewirkt hat, die Resorption bedeutend schneller und totaler vor sich geht und zwar in Folge von Veränderungen der Zellen die in der Emulsion sind, aber nicht in Folge einer besseren Zubereitung.

In einigen Fällen konnten wir die interessante Bildung von echten freien Körpern in der Bauchhöhle constatiren; sie bestanden aus einer einheitlichen Masse, in der die Infiltration der Wanderzellen schon nicht mehr sichtbar war. Die ganze Peripherie des freien Körpers war mit einer dünnen Membran aus zartem Bindegewebe, mit nur sehr vereinzelten Zellen, von aussen jedoch mit Endothelzellen bedeckt. Die Anwesenheit solcher freier Körper ist für die Bauchhöhle völlig gleichgültig, da sie daraufhin nicht im geringsten reagirt und auch keine Verwachsungen vor sich gehen.

Selbstverständlich spielt auch hierbei wie überall, die Individualität des Thieres eine grosse Rolle.

Aus allem Gesagten kann bezüglich der Resorption von Nierenemulsion aus der Bauchhöhle die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Resorption auf zweierlei Art vor sich geht.

I. Auf sehr schnelle Art, wenn ein Theil der Emulsion direct durch die Blut- und Lymphbahnen resorbirt wird.

II. Sehr langssam, wobei zwei Möglichkeiten in Betracht kommen:

a) die Gewebsemulsion kann der Autolyse unterworfen werden und resorbirt sich direct;

b) die Phagocytose übernimmt die Rolle mit ihrer intracellulären Verdauung der Zellreste.

Alle die Resorptionsarten können nicht genügend wirksam sein, wenn die Emulsion aus der Niere eines gleichartigen Thieres besteht, dann bildet sich mehr oder weniger ein freier Körper in der Bauchhöhle.

IX.

Aus dem pharmako - therapeutischen Laboratorium der Reichs-Universität zu Leiden (Dir.: Prof. Dr. E. C. van Leersum).

Ueber einige physisch-chemische Eigenschaften der Frauenmilch.

Von

Jeannette Polenaar, Aerztin und **H. Filippo,** Dr. chem.

(Hierzu 2 Anlagen: Tabellen.)

Im October 1908 erschien von der Hand Kobler's (1) eine Abhandlung über Viscosität und Oberflächenspannung der Milch von einer grossen Anzahl kranker und gesunder Kühe, in welcher er zu folgendem Schlusse kommt:

1. Dass besonders die Viscosität bei gesunden Kühen eine für jedes Thier während längerer Zeit charakteristische Constante ist, welche durch die Quantität Milch und zum Theil durch die Nahrung bedingt wird.

2. Dass Milch von nicht graviden Kühen, solange die Quantität nicht abnormal gering ist, eine niedrige Viscosität aufweist, schwankend zwischen 1,60 und 1,85.

3. Dass die Gravidität die Viscosität und das specifische Gewicht erhöht, schliesslich bis auf sehr hohe Werthe; was die Viscosität anbelangt, bis sogar über 5,0.

4. Dass Krankheiten die Viscosität beeinflussen. Meistens erhöhen sie dieselbe und besonders verursachen sie grosse Schwankungen in kurzer Zeit. Namentlich haben Reizungen und Krankheiten (und sogar sehr geringe) der Geschlechtsorgane einen erhöhenden Einfluss. Auch die Krankheiten der Brustdrüse selbst beeinflussen immer die Viscosität.

5. Dass die Viscosität des Colostrums das erste Mal bei der ersten Melkung sehr hoch ist, das zweite Mal bei der zweiten schon viel niedriger und nach 4—6 Tagen normal.

In Veranlassung obenerwähnten Artikels haben wir, auf Ersuchen des Prof. Van Leersum, Frauenmilch einer ähnlichen Untersuchung unterzogen, wobei, ausser der Viscosität, auch die elektrische Leitfähigkeit, und in einigen Fällen ausserdem der Gefrierpunkt und der Milchzuckergehalt festgestellt wurden.

Ausser der Publication Kobler's haben wir in der Literatur noch folgendes auf unseren Gegenstand Bezügliches gefunden:



a) Ueber Viscosität.

Die ältesten Untersuchungen hierüber scheint Soxhlet (2) angestellt zu haben. Von der Kuhmilch constatirte er, dass die Viscosität beim Steigen der Temperatur (von 0—30 ° C.) abnimmt. Auch Woll (3), Weigmann (4) und Steiner (5), welche hier nach der Dissertation von Oertel (siehe unten) angezogen werden, untersuchten den Einfluss der Temperatur auf die Viscosität der Kuhmilch. Die erste von uns gefundene Angabe über Frauenmilch ist die von E. Cavazzanori (6) (weil das Original für uns nicht zugänglich war, konnten wir zu unserem Bedauern seine Ziffern nicht mit den unsrigen vergleichen). Er fand (Ref. Schmidt's Jahrb.), dass die Viscosität bei verschiedenen Personen verschieden ist und dass sie auch bei derselben Person während längerer Zeit nicht constant sei. Auch theilt er mit, dass die von ihm entdeckte viscosimetrische Reaction (Erhöhung der Viscosität durch Hinzufügung einer Sodalösung), welche bei der Kuhmilch immer auftritt, bei der Frauenmilch wenig oder gar nicht zu bemerken sei.

Lussana (7) fand keine Veränderung in der Viscosität der Kuhmilch bei Hinzufügung von Lactose oder Glukose, wohl bei Hinzufügung von Kochsalz oder Natronlauge.

Maisico (8) theilt mit, dass eine isotonische Kochsalzlösung die Viscosität nicht verändere; nichtisotonische Lösungen thun dies wohl. Ferner constatirt er, dass die Viscosität der Milch durch das Abrahmen im Verhältniss zum Fettgehalt sich vermindere.

Buglia (9) vergleicht seine homogenisirte Milch mit Normalmilch und giebt dabei für die normale Viscosität folgende Ziffern:

P. Sommerfeldt (10) nennt als Viscosität normaler Frauenmilch und normalen Colostrums bei 15 ° C. 1,71—2,53.

Bogdan (11) giebt an, dass die Viscosität der (Kuh)milch ziemlich stark schwanke zwischen 1,85 und 2,15; sie nehme zu nach Maassgabe des grösseren Trockensubstanzgehaltes der Milch und ab durch die Abrahmung und durch die Hinzufügung von Wasser.

Burri und Nussbäumer (12) fanden, dass eine zwölfstündige Aufbewahrung bei 20 ° C. auf die Viscosität sehr wenig Einfluss habe (sehr geringe Steigerung), während die Oberflächenspannung in dieser Zeit deutlich abnehme. Kühle man die Milch vorher auf 10 ° C. oder tiefer ab, so habe dies keinen Einfluss auf die Viscosität, aber wohl auf die Oberflächenspannung, welche dadurch in noch höherem Maasse abnehme.

Lucius bemerkt in seiner Dissertation (Leipzig 1906), dass die Viscosität der Kuhmilch ziemlich constant sei, bei Abendmilch etwas höher als bei Morgenmilch und bei abgerahmter Milch niedriger als bei Vollmilch. Durch Hinzufügung von Wasser nehme die Viscosität ab, während ein Einfluss von Conservirungsmitteln auf die Viscosität der Milch nicht festzustellen sei.

Oertel kommt in seiner Dissertation (Leipzig 1908) zu den folgenden Schlüssen:

1. Der Grad der Viscosität der Milch entspricht ungefähr ihrem Trockensubstanzgehalte.



2. Von den einzelnen Bestandtheilen der Trockensubstanz ist für die Viscosität der Milch hauptsächlich das Casein maassgebend, hinter dessen Einfluss derjenige des Albumins ein wenig, der des Milchzuckers ganz bedeutend zurücksteht. Das Fett scheint je nach Grösse und Beschaffenheit der Milchkügelchen den Grad der Zähflüssigkeit in verschiedener Weise zu beeinflussen.

3. Für die Zwecke der Milchanalyse ist das Viscosimeter nicht verwendbar, weil die Zu- und die Abnahme der inneren Reibung der Milch der Steigerung oder Verminderung ihres Gehaltes weder an Trockensubstanz noch an deren einzelnen Bestandtheilen genau parallel geht.

b) Die elektrische Leitfähigkeit.

Aeltere Untersuchungen hierüber sind im Jahre 1891 angestellt worden von Dohrman und Thörner. Da die Technik noch sehr unvollkommen war, haben diese Untersuchungen nach Schnorff (siehe unten) nur noch historischen Werth. Brauchbarer sind die von Jordis (Dissertation Erlangen 1894) und von Van der Laan (Dissertation Utrecht 1896) angegebenen Zahlen. Ersterer fand für Kuhmilch $k \times 10{,}4 = 46{,}20—49{,}10$; letzterer für Kühe, welche im Stalle standen, im Winter $k \times 10{,}4$ schwankend zwischen 54,33 und 62,46 und im October für Kühe in der Weide 49,3—62,5.

Koeppe (Dissertation Giessen 1908) verglich durch Feststellung des Gefrierpunktes und der elektrischen Leitfähigkeit den Salzgehalt von Frauenmilch und Kuhmilch. Hierbei fand er für die durchschnittliche Leitfähigkeit der Kuhmilch $l = 43{,}8 \times 10^{-8}$ (K. geht aus von der Leitfähigkeit von $^1/_{50}$ mol KCl-Lösung $l = 22{,}44 \times 10^{-8}$), die der Frauenmilch schwankt zwischen viel weiteren Grenzen, nämlich $14{,}9 \times 10^{-8}$ und $84{,}3 \times 10^{-8}$. Bei ein und derselben Frau waren aber die Schwankungen nicht so gross und wahrscheinlich zum grossen Theil durch die Nahrung bedingt. (Salzzufuhr). Ferner zieht Köppe aus der Uebereinstimmung in Betreff des Gefrierpunktes und dem Unterschied in der Leitfähigkeit bei Frauenmilch und Kuhmilch den Schluss, dass zwischen dem Zucker- und dem Salzgehalt ein Zusammenhang bestehe und zwar so, dass der osmotische Druck immer gleich bleibe.

Schnorff (Dissertation Zürich 1904) kommt auf Grund einer grossen Anzahl von Versuchen zu dem Schlusse, dass die Leitfähigkeit der Milch gesunder Kühe ziemlich constant sei und durch Krankheit stark verändert, meist erhöht werde. Das Colostrum sei das erste Mal noch normal, bei der zweiten Melkung sehr hoch, um darauf im Verlaufe von ungefähr 6 Tagen bis auf die Norm herabzusinken. Diese Norm liege ungefähr bei 50×10^{-4}. Euterkrankheiten sollten die Leitfähigkeit stark erhöhen.

Lesaga und Dougier (13) und Hotz (Dissertation Zürich 1902) geben für die Leitfähigkeit der Kuhmilch gleichfalls Zahlen, die mit den obenstehenden übereinstimmen.

Sommerfeldt (a. a. O., l. c.) sagt, dass die Leitfähigkeit normaler Frauenmilch (und normalen Colostrums) schwanke zwischen 15×10^{-4} und 57×10^{-4}.



Rotondi (14) fand (nach dem Referat Bioch. Centralbl. IV) die Leitfähigkeit der Frauenmilch viel geringer als die der Kuhmilch.

Petersen (15) nennt den Durchschnittswiderstand normaler Kuhmilch bei 15 ° C. 231,64 (!). Er beobachtete individuelle Unterschiede, welche nicht durch Unterschied im Alter oder in der Lactationsperiode erklärt werden konnten. Die erstgemolkene Milch hat immer den grössten Widerstand.

Buglia (a. a. O., l. c.), Diez Tortosa (Dissertation Madrid 1904) untersuchte den Widerstand der Ziegenmilch und fand denselben ziemlich ziemlich constant, schwankend zwischen 144 und 149 Ohm. Durch Hinzufügung von Wasser nähme der Widerstand zu.

Calugareanu (16) constatirte, dass die Leitfähigkeit der Milch beim Gerinnen sich nicht verändere (ein und dieselbe Milch hatte z. B. vor und während des Gerinnens die Leitfähigkeit $50,3 \times 10^{-4}$).

c) Ueber den Gefrierpunkt.

Im Jahre 1892 fand Dreser (17), dass der Gefrierpunkt der Milch — 0,55 ° C. bis — 0,57 ° C. sei. Beckmann (18 u. 19) gab darauf als Grenzen an — 0,53 bis — 0,586 ° C.

Jordis (a. a. O.) fand ungefähr dieselben Zahlen und zugleich, dass Verdünnung mit Wasser eine genau proportionale Verminderung der Erniedrigung des Gefrierpunktes ergebe.

Winter (20) wies auf die Constanz des Gefrierpunktes der Milch hin und auf die Uebereinstimmung im osmotischen Druck zwischen Milch und Blutserum. Dagegen fanden Bordas und Genin (21 u. 22) viel grössere Schwankungen (— 0,44 bis 0,56 ° C.), welche von Winter bestritten wurden.

Hamburger (23) fand Schwankungen von — 0,551 bis — 0,574 ° C. und Van der Laan — 0,556 bis — 0,583 ° C.

Dass auch Koeppe (a. a. O.) auf die Constanz des Gefrierpunktes hinwies, bemerkten wir schon; für Kuhmilch giebt er an — 0,545 bis — 0,57 ° C., für Frauenmilch — 0,495 bis — 0,630 ° C.

Lam (25) constatirt, dass der Gefrierpunkt constant ist. Lässt man die Milch lange stehen, so nimmt die Erniedrigung des Gefrierpunktes in demselben Verhältniss zu, als der Grad der Säure zu- und die Rechtsdrehung abnimmt.

Auch Carlinfanti (24), Abati und Sohn (26), Schnorff (l. c.) und Grüner (27) constatiren die Constanz des Gefrierpunktes der Kuhmilch.

Für Frauenmilch gehen die Angaben mehr auseinander (auch schon bei Koeppe, wie oben bemerkt wurde). Sommerfeldt giebt als Gefrierpunkt der Frauenmilch an — 0,50 bis — 0,63 ° C.

Die am stärksten abweichenden Ziffern trafen wir bei Grassi (28) an (nach dem Referat im Biochem. Centralbl., Bd. VI), zwischen — 0,54 und — 1,74 ° C., wo Gefrierpunkterniedrigung und Chlorgehalt parallel gehen sollten.

Guirand und Laserre (29) meinen, dass der Gefrierpunkt der Milch am niedrigsten sei bei kranken Frauen, besonders bei Lues und Tuberculose (bis — 0,61° C.).

Diesem wurde widersprochen von Barthe (30), der sowohl bei gesunden Frauen — 0,61 als bei kranken — 0,65 und — 0,58° C. fand.

d) Ferner sind noch von einiger Wichtigkeit die chemischen Untersuchungen von Pfeiffer (31), Porcher (32) und Trunz (33).

Pfeiffer fand, dass der Procentsatz des Eiweisses abnimmt vom ersten Tage an bis zum fünften Monat, während der Zuckergehalt in dieser Zeit zunimmt und der Fett- und Salzgehalt schwanken.

Porcher fand, dass die Salze im Zusammenhang mit dem Zuckergehalt den osmotischen Druck der Milch regeln.

Trunz kam zu folgenden Schlüssen:

1. Die Menge Milch ist am grössten 4 bis 5 Wochen post partum.
2. Das specifische Gewicht ist Anfangs hoch, nimmt in den ersten Wochen ab, bleibt dann Monate lang gleich und steigt in den letzten 2 Monaten wieder.
3. Der Fettgehalt ist zuerst niedrig, erreicht nach 4—5 Tagen ein Maximum, um danach bis auf ein Minimum herabzusinken, das mit der grössten Menge Milch zusammentrifft, und um darauf wieder zu steigen.
4. Der Eiweissgehalt ist im Anfang und am Ende der Lactation am höchsten und während der grössten Secretion am niedrigsten. Das Colostrum enthält viel auflösliches Eiweiss.
5. Der Milchzuckergehalt ist im Colostrum am niedrigsten, während der grössten Secretion am höchsten, um darauf wieder langsam abzunehmen.
6. Der Salzgehalt ist Anfangs hoch (bei allen Kühen nicht gleich hoch), nimmt darauf 6 Tage lang schnell ab, und steigt dann langsam, im letzten Monat der Lactation schneller.

Zum Schluss wollen wir noch eine Untersuchung von Heynsius (34) vom Jahre 1856 erwähnen, in welcher er angiebt, dass die letzte Muttermilch immer reicher an Fett sei, als die erste.

Unsere Untersuchungen sind ausgeführt worden zwischen dem 1. Januar und Anfang Juni 1910. Die Milch bekamen wir von der Abtheilung für Geburtshilfe des akademischen Krankenhauses zu Leiden. Gern erstatten wir hier Prof. Van der Hoeven nochmals Dank für die Gefälligkeit, welche er uns gegenüber bei unseren Untersuchungen gezeigt hat. Weil gesunde Wöchnerinnen nach 14 Tagen gewöhnlich entlassen werden und fast keine von denselben in Leiden wohnte, konnten wir nur in einzelnen Fällen die Secretion länger als 14 Tage verfolgen.

Die Brüste wurden mit der Hand ausgedrückt, nachdem sie erst sorgfältig abgetrocknet worden waren. Die Milch wurde in vorher ausgedämpfte Reagensgläser aufgefangen. Diese wurden darauf mit einem Kork verschlossen und die Milch wurde bisweilen sofort, meistens aber nach Verlauf von einigen Stunden untersucht. (Bei einigen Controlver-



suchen konnten wir keinen Unterschied in der Viscosität wahrnehmen, wenn die Milch nach etwa einer Stunde oder nach ungefähr 4 Stunden untersucht wurde.) Von jeder Frau bekamen wir jedesmal 2 Portionen Milch, von denen die eine aufgefangen wurde, bevor das Kind angelegt wurde, und die andere nach dem Säugen. Anfänglich wurde auch noch eine mittlere Portion, nach etwa 10 Minuten Säugen, genommen, aber, weil sich dabei nichts Besonderes zeigte, wurde dies bald unterlassen.

Für die Bestimmung der Viscosität gebrauchten wir, gleich Kobler, das Viscosimeter von W. Hess (beschrieben in der Münch. med. Wochenschrift, 1907, S. 1590). Von ein und derselben Portion Milch machten wir stets 2 oder 3 Bestimmungen, welche nie mehr als einen halben Theilstrich auseinandergingen, und davon wurde der Durchschnittswerth genommen. Für Temperaturen über 20° C. und unter 15° C. wurde die von Hess angegebene Correctur angebracht.

Die elektrische Leitfähigkeit bestimmten wir nach der von Kohlrausch angegebenen Methode. Als Widerstandsfass wurde Anfangs eins nach Arrhenius-Ostwald verwendet, später eine Tauchelektrode nach Van der Plaats von kleinen Dimensionen. Die Milch wurde in einem Thermostat genau auf 25° C. gebracht. Die Ergebnisse sind angegeben als specifische Leitfähigkeit $k \times 10^4$.

Den Gefrierpunkt bestimmten wir in einem Apparat von Beckmann. Jedesmal wurde vor dem Anfang der Versuche der Nullpunkt des Thermometers festgestellt und ausserdem wurde genau darauf geachtet, dass die Temperatur des Aussenbades nicht niedriger war als — 1,5° C. Für die Bestimmung des Gefrierpunktes wurden stets beide Portionen zusammengefügt. Bei diesen Bestimmungen fanden wir immer Werthe zwischen — 0,54 und — 0,57° C., trotzdem in der Leitfähigkeit der verwendeten Milch oft sehr ansehnliche Abweichungen vorkamen. Nun ist die Leitfähigkeit als ein Maass für die vorhandenen anorganischen Bestandtheile aufzufassen, während die Gefrierpunktserniedrigung fast ausschliesslich verursacht wird durch den Milchzucker und die anorganischen Stoffe. Da der Gefrierpunkt als ziemlich constant angesehen werden kann und der Salzgehalt schwankte, wie aus der Leitfähigkeit hervorging, musste eine ähnliche Schwankung, aber in entgegengesetztem Sinne, beim Milchzuckergehalte vorhanden sein. Bei den grösseren Abweichungen in der Leitfähigkeit haben wir die entsprechenden Schwankungen im Milchzuckergehalt constatiren können. Wir konnten aber keine Milchzuckerbestimmungsmethode finden, welche bei den kleinen Mengen Milch, über die wir verfügen konnten, genau genug war, um auch kleine Schwankungen anzugeben. Aus diesem Grunde haben wir die Untersuchung in dieser Richtung nicht fortgesetzt.

Die Resultate unserer Untersuchung sind in den Tabellen (vgl. die Anlagen) zu finden. Letztere sind in zwei Gruppen vertheilt; normale und abnormale.

Zu den abnormalen haben wir die Fälle gerechnet, in denen die Milchsecretion zu gering war, einige Fälle von Albuminurie und von acuter oder chronischer Krankheit der Frau, während Fälle von leichter



Temperaturerhöhung im Wochenbett noch zu den normalen gerechnet wurden. Ernstliche Abweichungen sind während unserer Untersuchung auf der Abtheilung nur wenige vorgekommen. Weil nach Kobler sehr geringe Abweichungen oder Reizungen der Geschlechtsorgane bei Kühen schon deutlich Einfluss auf die Viscosität ausüben, haben wir besonders geachtet auf Perinealruptur, Fluor albus und augenscheinliche gynäkologische Abweichungen, sofern diese aus den Krankheitsgeschichten hervorgingen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, haben wir von einem derartigen Einfluss nicht viel entdecken können.

Im Grossen und Ganzen zeigt es sich, das zwischen normalen und abnormalen Fällen die Viscosität keine deutlichen Unterschiede aufweist. Denn obgleich es uns vorkommt, dass die niedrigen Ziffern (unter 2,0) mehr bei normalen Frauen vorkommen, so sind umgekehrt auch bei Frauen, bei denen weder der allgemeine Zustand noch die Milchsecretion etwas zu wünschen übrig liess, die höheren nicht selten. In fast allen Fällen aber war während der ersten Tage eine ziemlich regelmässige Abnahme der Viscosität merkbar.

Was die Leitfähigkeit anbelangt, so war in den normalen Fällen eine regelmässige Abnahme zu beobachten, besonders während der ersten Woche. In abnormalen Fällen zeigte sich die Leitfähigkeit fast immer erhöht. Am geringsten war dies der Fall bei Patienten mit Albuminurie. Sehr stark war die Erhöhung in Fällen von zu geringer Milchsecretion.

Literatur.

1) Kobler, Pflüger's Archiv. Bd. 125. S. 1.
2) Soxhlet, Landwirthsch. Versuchsstat. 1876. Bd. 19. S. 144.
3) Woll, 12th annual report of the agric. stat. of the Univers. of Wisconsin. 1895. p. 164.
4) Weigmann, Berliner Molkerei-Zeitung. 1899. S. 409.
5) Steiner, Diss. Leipzig 1900.
6) Cavazzanni, Centralb. f. Physiol. Bd. 18. S. 841.
7) Lussana, Bull. di sc. med. d. Bologna. Bd. 76. p. 12.
8) Maisico, Giorn. di Acad. med. d. Torino. Bd. 68. p. 11/12.
9) Buglia, Zeitschr. f. Chem. u. Industr. der Colloide. 1908. Bd. II. S. 353.
10) Sommerfeldt, Handbuch der Milchkunde. 1909.
11) Bogdan, Ann. d. chim. anal. 1905. III.
12) Burri und Nussbäumer, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 22. S. 90.
13) Lesage e Dougier, C. R. d. l'Acad. de sc. Paris. 10 Mars. 1902.
14) Rotondi, Riv. di clin. pediatr. 1905. No. 2.
15) Petersen, Landwirthsch. Versuchsstat. Bd. 60. S. 259.
16) Calugareanu, C. R. d. l. Soc. de Biol. Bd. 65. p. 698.
17) Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 29. S. 203.
18) Beckmann, Jahresbericht f. Thierchemie. Bd. 24. S. 225.
19) Derselbe, Ebendaselbst. Bd. 26. S. 293.
20) Winter, C. R. d. l'Acad. de sc. Bd. 121. p. 696. 1895.
21) Bordas e Génin, C. R. de l'Acad. de sc. Bd. 123/124. p. 425.
22) Dieselben, Ebendaselbst. Bd. 124. p. 508.



23) Hamburger, Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene. 1896. p. 167.
24) Carlinfanti, Gaz. chim. ital. 27. I. p. 460.
25) Law, Pharm. Weekbl. d. Nederl. 35. No. 50.
26) Abati u. Sohn, Milchzeitung. 1899. S. 177.
27) Grüner, Rend. del. R. Ist. Lomb. d. sc. e lett. II. 1906. Bd. 39.
28) Grassi, Ann. di Ostetr. e Ginecol. 1906.
29) Guirand et Laserre, C. R. de la soc. de Biol. 139. p. 452.
30) Barthe, Journ. de Pharm. et de Chim. Bd. 20. p. 355.
31) Pfeiffer, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilkunde. Wien. 1905.
32) Porcher, C. R. de la soc. de Biol. Bd. 60. p. 21.
33) Trunz, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 40. S. 263.
34) Heynsius, Onderz. Physiol. Lab. Amsterdam. 1. Juni. 1856/1857.



X.

Aus dem Institut der allgemeinen Pathologie der Moskauer Universität.

Zur Frage über den Einfluss der Embolie der Coronararterien auf die Herzthätigkeit und den Blutdruck.

Von

Dr. **W. Wassiliewski.**

(Hierzu Tafel I—IV.)

In der Pathologie des Herzens begegnet man sehr oft solchen Störungen der Herzthätigkeit, welche in Folge des Aussetzens der normalen Function eines gewissen Theils der Herzmusculatur entstehen. Hierher gehören alle organischen Herzerkrankungen, sowohl die auf einen Punkt concentrirten, als die diffusen, bei denen ein Theil der Muskelfasern seine functionellen Eigenschaften noch bewahrt; hierher gehören auch die localen Circulationsstörungen in einzelnen Gegenden des Herzmuskels in Folge von Thrombose, Embolie oder sklerotischen Veränderungen der Coronararterienwände. In Fällen aus dieser zweiten Kategorie erscheint in einer gewissen Periode des Processes eine theilweise Anämie des Herzmuskels als begleitendes Moment. Die klinischen Formen der Anämie des Herzmuskels näher betrachtend, möchten wir vor Allem diejenigen Fälle von Embolie der Herzgefässe hervorheben, wenn Partikel von verschiedener Herkunft (in Zerfall begriffene Thromben, Neoplasmen u. dergl.) dem Blute den Zugang versperren, resp. die normale Ernährung einzelner Theile des Herzmuskels verhindern, dessen functionelle Thätigkeit dadurch beeinträchtigen und die Veranlassung zur Bildung nekrotischer Herde mit allen ihren Folgen werden können. Wie häufig in der Pathologie des Menschen solche Embolien angetroffen werden, davon zeugt z. B. Krehl (25), indem er sagt; „Die Stenocardie und Embolie der Coronararterien ist die häufigste Ursache eines plötzlichen Todes bei Menschen in der zweiten Hälfte des Lebensalters."

Den Embolien schliessen sich ihren Folgen nach die Fälle einer acut verlaufenden Thrombose der Coronararterien, die klinisch oft als eine Embolie diagnosticirt wird (Krehl), an. Bei solchen Embolien und Thrombosen, die einen Theil des Herzmuskels functionell geschwächt oder ganz ausgeschlossen haben, haben wir in der ersten Zeit, so lange die secundären Processe der vicariirenden Hypertrophie der übrig gebliebenen Muskelfasern noch nicht Zeit gehabt haben, sich zu entwickeln,

ein mit einem unzweifelhaften functionellen Fehler behaftetes Herz vor uns und bietet die Frage, in welchem Maasse ein solches pathologisches Herz der compensatorischen Arbeit, die der Organismus so oft von ihm fordert, gerecht werden kann, ein grosses allgemein-pathologisches und klinisches Interesse.

Als sehr wichtig erscheint ferner der der herrschenden Meinung nach durch Anämie des Herzens in Folge von Erkrankung der Coronargefässe verursachte Symptomencomplex, der unter dem Namen Angina pectoris bekannt ist.

Ohne uns in die Betrachtung aller über die Angina pectoris vorhandenen Theorien einzulassen, begnügen wir uns mit der Erklärung, dass die meistverbreiteten derselben, nämlich die Theorien, welche diese Erkrankung auf die Sklerose und einen Spasmus der Coronararterien zurückführen, die meisten theoretischen und factischen Daten für sich haben. Auf Grund dieser Theorien würde das Wesen dieser Erkrankung in der Verengung der Coronargefässe (einer acuten oder chronischen) bestehen, die den Zufluss des Blutes zum Herzmuskel verringert, dadurch die Ernährung des neuro-musculösen Apparates beeinträchtigt und bei rasch auftretenden höheren Anforderungen an die Arbeit des Herzmuskels die Ursache zu einer acuten Insufficienz des Herzens, die sich als ein Anfall von Angina pectoris auslöst, werden kann. In Bezug auf den Spasmus der Coronararterien muss noch hinzugefügt werden, dass im Hinblick auf die Häufigkeit der spastischen Angioneurosen im Allgemeinen auch Neurosen der Coronargefässe die Ursache rasch vorübergehender Veränderungen in der Ernährung und Thätigkeit des Herzens viel häufiger sein dürften, als dies klinisch constatirt wird.

Indem wir alle Fälle der mehr oder weniger rasch entstehenden Störungen der Coronarcirculation verallgemeinern und schliesslich auf eine vollständige oder partielle Herzanämie zurückführen, berühren wir dadurch eine Frage von hoher principieller Wichtigkeit, nämlich die Frage nach dem Einfluss, den die verschiedenen Grade der Anämie des Herzens auf dessen functionelle Fähigkeit, sowohl auf die wirklich vorhandene als auf die vorräthige compensatorische ausüben, und dürfte die experimentelle Beleuchtung dieser Frage von grosser theoretischer und praktischer Bedeutung sein.

Uns der einschlägigen Literatur zuwendend, finden wir eine Reihe experimenteller Arbeiten, die die Aufklärung des Einflusses einer künstlich hervorgerufenen Anämie des Herzens auf dessen Thätigkeit zum Gegenstand haben. Ohne diese Arbeiten, die in den Untersuchungen anderer Autoren genau beschrieben sind, im Einzelnen darzulegen, möchten wir dem Leser nur in Kürze die Hauptresultate derselben sowie die Schlüsse, zu denen die Forscher gelangten, ins Gedächtniss rufen. Die Meinungsverschiedenheit der Autoren über die Frage von dem Einfluss der Anämie des Herzens auf dessen Thätigkeit, welche die ganze Geschichte dieser Frage durchzieht, hat sich schon sehr früh geltend gemacht. Schon im XVII. Jahrhundert fand Chirac (1), der die Coronararterien bei Hunden unterband, dass das Herz nicht sofort, sondern erst nach ungefähr 70 Minuten still stand. Erichsen (2), der ebenfalls die



Coronararterien bei Hunden und Kaninchen unterband, gelangte schon zu dem Schlusse, dass diese Operation die Herzcontractionen rasch herabsetzt und zum Stillstehen bringt. Panum (3) injicirte die Coronararterien von Hunden mit einer erstarrenden Masse durch den Trunc. anonym., beobachtete den Stillstand des Herzens erst nach 90 Minuten und stellte infolgedessen den Satz auf, dass ein Mangel an arteriellem Blut in den Coronargefässen keineswegs die Ursache eines plötzlichen Stillstandes des Herzens sein könne und dass die rhythmischen Herzcontractionen von dem rhythmischen Eintritt des Blutes in die Coronararterien unabhängig sind.

Auch die physiologischen Untersuchungen Bezold's (4), obgleich zu einem anderen Zwecke unternommen, dienen zur Beleuchtung dieser Frage: beim Zuklemmen der linken Coronararterie von Kaninchen mit der Pincette beobachtete der Autor nach 10—20 Secunden eine Verlangsamung des Pulses und nach 45—105 Secunden schon peristaltische Herzcontractionen und den Stillstand des Herzens. Diese Erscheinungen traten zu allererst in der linken Kammer zu Tage, so dass die Contractionen der rechten und der linken Kammer asynchronisch wurden: auf eine Contraction der linken kamen zwei Contractionen der rechten. Zugleich mit der Veränderung der Herzthätigkeit erwähnt der Autor auch ein starkes Fallen des Blutdrucks (bis 10—13 mm).

In Newell-Martin's und Sedwick's (5) Arbeit ist es interessant, den Schluss dieser Autoren hervorzuheben, dass eine Beschädigung der an den Coronargefässen liegenden Muskelfasern, die bei jeder Unterbindung oder Zuklemmung dieser Gefässe unvermeidlich ist, auf die Function des Herzens sehr schädlich einwirkt und an sich selbst verschiedene Unregelmässigkeiten in dessen Thätigkeit und fibrilläre Contractionen herbeiführen kann. Samuelson (6) klemmte bei Kaninchen die linke Coronararterie zu und erhielt dadurch zuerst in der linken, dann in der rechten Herzhälfte eine Verringerung der Anzahl der Contractionen und nach 2—4 Minuten Stillstehen des Herzens. Als Folge der geschwächten Thätigkeit der linken Kammer beobachtete der Autor auch eine Schwellung der linken Vorkammer. Diese bei Thieren beobachteten Erscheinungen hielt er den bei der Stenocardie des Menschen auftretenden Symptomen für analog; als das Wesen dieses Leidens betrachtete er die ungleiche Arbeit der rechten und der linken Kammer und erklärt das Angstgefühl, die Schmerzen und den Druck in der Herzgegend durch eine Erweiterung der linken Vorkammer. Die Wiederherstellung der Herzthätigkeit war in Samuelson's Versuchen noch nach 4 Minuten langer Zuklemmung möglich.

Sée, Bochefontaine und Roussy (7) führten ihre Versuche an Hunden aus, denen sie 1. die Aeste der Coronararterien unterbanden und zuklemmten, 2. durch Sem. lycop. in dem interventriculären Ast der linken Coronararterie und im Stamm der rechten Embolie erzeugten. In den Versuchen der Unterbindung und Zuklemmung wurde nach $1^1/_2$ bis 2 Minuten rasche Herabsetzung der Herzthätigkeit, die zum definitiven Stillstand des Herzens führte, erhalten. In den Embolieversuchen trat auch nach 45—150 Secunden Verlangsamung des Pulses und dann



völliges Aufhören der Contractionen ein. In allen Versuchen wurde noch rasch eintretende Schwellung der Kammern constatirt, welche von ihrer geschwächten Thätigkeit bei der normalen Contraction der Vorkammern abhängt. Das Bild der Veränderung der Herzthätigkeit in ihren Versuchen halten die Autoren für ein dem Bilde der Stenocardie bei Menschen sehr ähnliches.

Cohnheim und Schulthess-Rechberg's (8) Versuche mit Unterbindung der Aeste der linken Coronararterie sowie der rechten ergaben Folgendes: am Ende der ersten Minute begann Verlangsamung des Pulses, Arhythmie, wobei aber der Blutdruck auf der normalen Höhe blieb. Nach 105 Secunden blieben dann unter raschem Fallen des Blutdrucks die Kammern in der Diastole plötzlich still, während die Vorkammern noch lange fortfuhren zu pulsiren. Der Stillstand des Herzens ist unwiderruflich und tritt für beide Kammern gleichzeitig ein, gleichviel welcher Ast unterbunden war. In Folge dessen, da die Thätigkeit der Kammern früher als diejenige der Vorkammern aufhörte, beobachteten die Autoren eine scharf eintretende Schwellung derselben. In seiner Erklärung der beobachteten Erscheinungen spricht Cohnheim eine ganz neue Ansicht aus, nach welcher in solchen Versuchen die Herabsetzung und das Aufhören der Herzthätigkeit nicht durch die Anämie als solche herbeigeführt werde, sondern durch die Vergiftung des Herzens mit den Producten des Stoffwechsels, welche im normalen Zustande von dem Blutstrom fortgeschafft werden, bei der Unterbindung aber in den Geweben des Herzens zurückbleiben. Die Coronararterien halten die Autoren für Endarterien.

Lukjanow (9) klemmte bei Kaninchen, Hunden und Katzen mit einer Pincette die Coronararterien zu und sah, wie bei den Hunden nach 2—3 Minuten, bei den Kaninchen und Katzen nach 4—5 Minuten Veränderungen in der Herzthätigkeit eintraten. Zuerst machte sich mehr oder weniger rasch Verlangsamung des Pulses bemerkbar, dann stellte sich Dissociation der Kammern und Vorkammern ein, wobei der Autor bemerkte, dass bei der Zuklemmung der linken Coronararterie die Contractionen der linken Kammer seltener wurden, als diejenigen der rechten, bei der Zuklemmung der rechten das Gegentheil der Fall war. Die Dissociation der Kammern kann sich sowohl auf die Anzahl der Contractionen als auf die Zeitperioden beziehen. Darauf traten unregelmässige Contractionen ein, peristaltische, fibrilläre, dann erfolgte der Stillstand, doch nicht in allen Theilen der Kammern zu gleicher Zeit. Die Vorkammern fahren fort, sich zu contrahiren. Der Autor bemerkt eine Vergrösserung des Herzens, welche sich regelmässig auf das ganze Herz verbreitet oder vorzugsweise nur einzelne Theile desselben (der häufigere Fall) befällt. In Abhängigkeit von der früher eintretenden geschwächten Thätigkeit der linken Kammer (bei der Zuklemmung der linken Coronararterie) beobachtete der Autor eine starke Erweiterung der linken Vorkammer. Die rechte Vorkammer sei widerstandsfähiger, was seiner Ansicht nach sich durch die Eigenthümlichkeit der Blutversorgung derselben erklären liesse, da sie nicht nur durch die rechte Coronararterie, sondern auch zum Theil durch die linke Blutzufuhr erhält.

Fenoglio et Droguel (10) klemmten bei Hunden die Coronar-



arterien zu und beobachteten in einigen Fällen mehr oder weniger rasches, in anderen langsames Fallen der Herzthätigkeit und ziehen daraus den Schluss, dass die bei dem Verschluss der Coronararterien beobachteten Erscheinungen nicht immer das von Cohnheim beschriebene Bild geben.

Tigerstedt (11) klemmte mit einer Pincette die Vorkammern bei Kaninchen zu und beobachtete, dass nach 5 Minuten langer Zuklemmung, nachdem diese aufgehört hatte, die Herzthätigkeit wieder normal wurde. Während der Zuklemmung fiel der Blutdruck, wurden die Contractionen der Kammern langsamer (bis zu 1 Schlag in der Secunde), setzten aber nicht aus. Auf Grund seiner Versuche zieht der Autor den Schluss, dass die Thiere noch einige Minuten, nachdem die Blutcirculation aufgehört hat, leben können. In einer anderen Arbeit (12) gaben Versuche an Hunden dem Autor ähnliche Resultate. Daher hält er für die Ursache des rasch eintretenden Stillstandes des Herzens bei den Versuchen mit Verschluss der Coronararterien nicht die Anämie, sondern den mechanischen Reiz und die Beschädigung der Muskeln des Herzens (mit der Pincette, der Ligatur u. dergl.).

Porter (13) unterband in seinen Versuchen Hunden die Coronararterien und fand, dass Stillstand des Herzens in allen Fällen bei der Unterbindung von drei Arterien (Art. coron. dextra, Ramus circumflexus und Ramus descendens) stattfand; bei der Unterbindung zweier trat Stillstand in 9 Fällen unter 14 ein; die Unterbindung bloss der Art. septi oder der Art. coron. dextra übte auf die Herzthätigkeit keinen merklichen Einfluss aus, während die Anlegung einer Ligatur an die Art. circumflexa Stillstand herbeiführte. Nach der Unterbindung beobachtete der Autor gewöhnlich (nach einigen Secunden) Verringerung der systolischen Elevationen, Erhöhung des diastolischen Drucks in der Kammer, Verlangsamung der Contractionen. Beide Kammern büssen ihre Thätigkeit in einem und demselben Augenblick ein, unabhängig davon, welche Arterie unterbunden war.

Michaelis (14) klemmte Kaninchen die linke Koronararterie zu und beobachtete nach 10—15 Secunden starkes Erblassen der linken Kammer (dieselbe wurde fast weiss), so dass sie zur blauen Färbung der rechten Kammer einen scharfen Gegensatz bot. Bald trat auch Verlangsamung der Contractionen der linken Kammer ein; dieselben fanden in beiden Kammern nicht mehr auf dieselbe Weise statt, in der rechten waren sie regelmässiger und folgten rascher aufeinander. Nach $1^3/_4$ bis 3 Minuten stellten sich peristaltische, fibrilläre Contractionen ein und nach 30—40 Secunden stand zuerst die linke, dann auch die rechte Kammer still. Der Stillstand des Herzens ist nicht unwiderruflich; dessen Thätigkeit kann noch wiederhergestellt werden, nachdem die Contractionen 1—2 Minuten lang ausgesetzt haben. Der Autor beobachtete eine starke Blutüberfüllung der rechten Kammer und beider Vorkammern während des Versuchs. Der Blutdruck fing nach 10—20 Secunden an zu fallen. Den mechanischen Insult bei der Verschliessung der Coronararterien in diesen Versuchen hält der Autor nicht nur nicht für schädlich für das Herz, sondern sogar für nützlich, da er dasselbe widerstandsfähiger machen soll.



Tigerstedt (15) bekräftigt in seiner dritten Arbeit nochmals den Satz, dass die fibrillären Contractionen (das Flimmern) des Herzens in den Versuchen mit Verschliessung der Coronararterien nicht durch die Anämie, sondern durch die mechanischen Beschädigungen des Herzens verursacht werden.

Porter (16), der den mit dem Abpräpariren der Herzgefässe verbundenen mechanischen Insult vermeiden wollte, verschloss das Lumen der Coronargefässe auf folgende Art: er verschloss die Mündung der linken Coronararterie mit einem Glasstäbchen, welches er in die Arteria subclavia einführte und bis zu den Klappen der Aorta vorschob. Sogleich nach dem Verschluss beobachtete der Autor Fallen des Blutdrucks, Schwächerwerden der Herzcontractionen, Erhöhung des diastolischen Drucks in der linken Kammer und schliesslich Stillstand des Herzens. Letzterer war in den Versuchen des Autors nicht unwiderruflich. Diese ohne mechanischen Insult angestellten Versuche hält der Autor für einen Beweis, dass das Schwächerwerden und Aufhören der Herzthätigkeit von der Anämie bedingt wird und stellt daher folgenden Satz auf: die rasche Hemmung des Blutzuflusses zur linken Coronararterie bedingt eine Steigerung des diastolischen Druckes in der Kammer, Fallen des systolischen und Stillstand des Herzens. Es ist interessant, die Behauptung des Autors anzumerken, dass bei der Anwendung von Narcotica (Chloroform, Morphium) und Curare der Stillstand des Herzens in 64 pCt., ohne Narkose und Curare nur in 2 pCt. der Fälle erhalten wurde.

Kronecker (17) injicirte Hunden geschmolzenes Paraffin in das periphere Ende des vorderen absteigenden Astes der linken Coronararterie und beobachtete rasches Eintreten der fibrillären Zuckungen und Stillstand der Kammern, während die Contractionen der Vorkammern noch fortdauerten. Der Autor zieht daraus den Schluss, dass gleich der grauen Substanz des centralen Nervensystems die Nervenelemente des Herzens, die der Coordination der Contractionen der verschiedenen Theile desselben vorstehen, bei der Anämie rasch ihre functionelle Kraft einbüssen.

Porter (18) führte in seiner dritten Arbeit Versuche von Verschliessung der Coronararterien nach drei Methoden aus: 1. durch Verschluss der Mündung dieser Arterien mittelst eines Glasstäbchens, 2. durch Embolie und 3. durch Unterbindung der Arterien.

Bei Anwendung der zwei ersten Methoden erhielt er in allen Fällen Stillstand des Herzens. Bei der Unterbindung der Art. septi erfolgte derselbe nicht, bei derjenigen der Art. coron. dextra erfolgte Stillstand in 14 pCt., Art. descend. in 28 pCt., Art. circumflexa in 64 pCt. der Fälle. Der Druck in den Kammern und Vorkammern stieg beim Stillstand des Herzens; er fiel in der Art. carotis nach der Unterbindung. Der Autor hebt aufs Neue hervor, dass der Stillstand des Herzens durch die Anämie bewirkt wurde, da der mechanische Insult an sich selbst nur in einem Falle einen solchen hervorrief.

Wie bei den ersten Versuchen übten die Narcotica und Curare auch hier einen wesentlichen Einfluss auf den Gang des Versuchs aus. Bei der Unterbindung z. B. der Art. descend. unter Narkose und Curarisiren



wurde Stillstand des Herzens in 69 pCt., ohne — in 7 pCt. der Fälle erhalten. Der Stillstand des Herzens war in den Versuchen des Autors nicht unwiderruflich.

Kronecker (19) führte folgende Versuche aus: 1. Gefrieren der linken Coronararterie beim Hunde, wobei nach 6—8 Minuten fibrilläre Contractionen beobachtet wurden und das Herz sogar nach sofortigem Auftauen der Arterie nicht wieder zum Leben zurückkehrte; 2. Embolie der Coronararterie mittels Wachs, wobei unabhängig davon, welche Arterie verstopft wurde, fibrilläre Contractionen des Herzens eintraten. Für die Ursache des Stillstandes des Herzens sieht der Autor die Anämie der Musculatur derselben an.

Vogt (20) verschloss in seinen Versuchen die Coronararterien durch Embolie mittels Samenkörner von verschiedener Grösse durch Art. carot. dextra und gelangte zu dem Schlusse, dass die durch das Embolisiren hervorgerufene Herzanämie eine acute Schwäche der Herzthätigkeit verursachen kann, welche durch Fallen der systolischen Elevationen, Verlangsamung des Pulses, Arrhythmie, Fallen des Blutdrucks zu Tage tritt, wobei der Ausgang einer solchen Schwäche davon abhängt, wie stark und rasch sich der collaterale Blutumlauf im Gebiete der Coronararterien entwickelt. In den chronischen Fällen bei Thieren, welche die Embolie überstanden hatten, war die Störung der Herzthätigkeit eine Folge der Entwickelung degenerativer Processe im Myocardium in dem anämischen Gebiet. Ausserdem hat der Autor auf die Möglichkeit der Aufrechterhaltung der regulatorischen Kräfte im Herzmuskel in einem gewissen, wenn auch schwächeren, Grade bei Sklerose der Coronararterien und bei Myocarditis hingewiesen. Bei der Einwirkung rasch wirkender Momente, die eine bedeutende Spannung des Herzmuskels fordern, können diese regulatorischen Kräfte sich als ungenügend erweisen und es stellen sich dann die typischen Symptome von Herzinsufficienz ein. Versuche, welche seine Ansicht unmittelbar bestätigen würden, führt der Autor jedoch nicht an.

Hirsch und Spalteholz (21) unterbanden bei Hunden und Affen den Ram. descend. und sahen letalen Ausgang nur bei einem Hunde. Bei den übrigen Thieren traten keine Abweichungen in der Herzthätigkeit zu Tage. Die Obduction der nach 2—4 Wochen getödteten Thiere zeigte, dass unbedeutende Infarcte entstanden waren.

Zum Schlusse dieses literarischen Ueberblicks sei noch auf den von einigen Forschern beobachteten Unterschied in der Reaction des Herzens auf die Verschliessung der Coronararterien bei Kaninchen und Hunden hingewiesen: nach Lukjanow und Michaelis würden die Kaninchen dieselbe viel leichter ertragen als die Hunde.

Ehe wir an die Beschreibung unserer eigenen Versuche gehen, halten wir es für nöthig, die Methoden, deren sich die Autoren bei der Erzeugung der Herzanämie bedienten, kritisch zu vergleichen, sowie in den von den verschiedenen Forschern angeführten factischen Resultaten eine Umschau zu halten. Es darf schon a priori behauptet werden, dass die



unmittelbare Zuklemmung oder Unterbindung der Coronararterien sehr wesentliche Nachtheile besitzt. Die Oeffnung des Thorax, die Blosslegung und Abkühlung des Herzens, der mechanische Reiz und die Beschädigung der die Gefässe umgebenden Gewebe sowie der Gefässe selbst, dies alles sind Insulte, die schon an sich selbst die Rolle von Factoren, welche mehr oder weniger die Herzthätigkeit beeinträchtigen, spielen können. In der von uns angeführten Literatur giebt es bestimmte Hinweise in diesem Sinne (Newell-Martin und Sedwick, Tigerstedt), so dass die einzeln dastehende Behauptung Michaelis', dass der den Verschluss der Gefässe begleitende mechanische Reiz auf das Herz einen wohlthätigen Einfluss ausübt, sowohl einer theoretischen als einer factischen Begründung entbehrt. Es ist wohl kaum nöthig zu sagen, dass die unmittelbare Injection und Embolie der Coronararterien dieselben Nachtheile besitzt.

Porter's Methode zur Erzeugung der Herzanämie, die Verstopfung der Coronararterien mit einem Glasstäbchen, ist ziemlich sicher und klar, erfordert aber erstens die Oeffnung der Brusthöhle, um sich davon überzeugen zu können, dass das Stäbchen richtig in die Mündung der Coronararterien eingeführt ist, zweitens beschränkt sie, wie auch die weiter oben betrachteten Methoden, die Zeit der Beobachtung und Untersuchung der functionellen Kraft des anämischen Herzens dadurch, dass sie schnelles Erlöschen der Herzthätigkeit herbeiführt.

Tigerstedt's Methode des Zuklemmens der Vorkammern ist deshalb unbefriedigend, weil dieses zugleich mit der Herzanämie eine Verringerung des Blutzuflusses zu den Kammern des Herzens und zu den Arterien des grossen und kleinen Kreislaufs, Blutstauung und Blutüberfüllung der Venen verursacht und dadurch auf die Bedingungen der Circulation sowohl in den Herzhöhlen als in dem ganzen Organismus störend wirkt.

Kronecker's Methode, die Coronararterien gefrieren zu lassen, kann wegen des dem ganzen Herzen durch die Kälte zugefügten starken Traumas nicht für befriedigend erachtet werden, da es kaum möglich ist, die Abkühlung streng und genau auf ein Gefäss zu localisiren.

Mehr Vortheile bietet die von Prof. Vogt angewandte Embolie der Coronararterien durch die Art. carot. dextra, eine Methode, deren wir uns auch in unseren Versuchen bedienten. Dieselbe wird bei der Darlegung der Methodik der Versuche betrachtet werden.

Was die allgemeinen Schlüsse betrifft, die aus den Resultaten der beschriebenen Versuche gezogen werden können, so muss man gestehen, dass die Frage über den Einfluss der Anämie des Herzens auf dessen Thätigkeit, sogar in dessen cardinaler Form, auf Grund der erwähnten Arbeiten noch nicht für gelöst zu betrachten ist; noch bis jetzt sind so verschiedene Antworten auf diese Frage möglich, wie einerseits Porter's Meinung, dass die Anämie des Herzens die Ursache des Stillstandes desselben in den Versuchen mit Verschluss des Lumens der Coronargefässe ist, andererseits Tigerstedt's, dass der Grund davon der mechanische Insult ist.

Das Bild der Erscheinungen, die von den meisten der genannten Autoren bei der Verringerung oder Hemmung des Zutritts des Blutes zu

dem Herzmuskel beobachtet wurden, kann in folgenden allgemeinen Zügen dargestellt werden: Zuerst tritt mehr oder weniger rasch — dies hängt von dem Grad der Anämie ab — Verlangsamung der Herzcontractionen ein; die Excursionen des Herzens werden kleiner, die Ejaculationskraft schwächer: der Blutdruck fällt, Arrhythmie beginnt. Darauf werden schon die Contractionen unregelmässig: man beobachtet peristaltische Zusammenziehungen, Flimmern, Zuckungen, zuletzt Stillstand des Herzens. Alle diese Erscheinungen treten früher und stärker in der Herzhälfte auf, deren Ernährung gestört ist. Es stellt sich Disharmonie in den Contractionen der verschiedenen Theile des Herzens, Asynchronismus derselben, ein (z. B. die Contractionen der rechten Kammer gehen rascher als diejenigen der linken vor sich), in Folge dessen die Theile des Herzens, deren Thätigkeit früher geschwächt war, vom Blut überfüllt werden und anschwellen. Wie aus dem literarischen Ueberblick ersichtlich ist, gewahrten nicht alle Autoren dieses Bild; ausser der schon obenerwähnten Meinungsverschiedenheit über den Einfluss der Anämie, machen sich Unterschiede auch in der Wiedergabe der Einzelheiten dieses Bildes bemerkbar: die einen (Bezold, Lukjanow) hatten Dissociation der Kammern beobachtet, die anderen (Cohnheim, Porter) nicht; bei den einen konnte die Thätigkeit des Herzens nach dem Stillstand wiederhergestellt werden (Porter), bei den anderen (Cohnheim) nicht u. s. w. Dieser Unterschied in den Angaben hängt zum Theil von der Unvollkommenheit der Untersuchungsmethoden, zum Theil vielleicht von dem individuellen Unterschied in der Widerstandsfähigkeit des Herzens bei den Thieren einer Art und besonders verschiedener Arten — Kaninchen und Hunden (Michaelis) — der Anämie gegenüber, zum Theil aber auch wohl von dem sehr complicirten Charakter der erhaltenen Erscheinungen, in denen die Autoren in Folge der kurzen Dauer der Versuche sich nicht immer vollkommen zurechtfinden konnten, ab. Dies erklärt den Umstand, warum gewisse sehr interessante und wichtige Einzelheiten in den Versuchen erwähnter Autoren nicht genügend aufgehellt worden sind, so z. B. das Verhältniss zwischen den Volumveränderungen des Herzens und der Grösse seiner Excursionen, die Veränderungen in der Thätigkeit der rechten Kammer im Besonderen u. dergl. Ausserdem haben genannte Autoren die wichtige Frage über den Einfluss der Anämie des Herzens auf dessen compensatorische Function gar nicht berührt. Nur Prof. Vogt's Arbeit enthält eine kurze Angabe darüber (s. oben), die aber durch keine speciellen Versuche gestützt wird.

Diese Frage bietet indessen ein grosses allgemein-pathologisches und klinisches Interesse. Der herrschenden Lehre nach würden ja Anfälle von Stenocardie (Angina pectoris vera) sich nur dann einstellen, wenn an das durch acute oder chronische Anämie geschwächte Herz seitens des Organismus in Bezug auf dessen Arbeit, seien es Muskelbewegungen oder eine psychische Erregung, höhere Forderungen gestellt werden: während das normale Herz solchen Anforderungen mit erhöhter Arbeit entgegenkomme, würden bei dem anämischen Anzeichen seiner Unzulänglichkeit zu Tage treten. Eine solche Erklärung des Mechanismus des Anfalls von Stenocardie ruft geradezu die Frage über den Einfluss der Anämie des Herzens auf dessen vorräthige Kräfte hervor, und wäre



es höchst wichtig, diese Frage durch experimentelle Thatsachen zu beleuchten.

Den Wunsch hegend, den Einfluss der Anämie des Herzens auf dessen Thätigkeit näher zu erforschen und zu der Aufhellung der Frage, in welchem Maasse das Herz bei der Anämie seiner Musculatur seine vorräthigen Kräfte und die Fähigkeit zur compensatorischen Verstärkung seiner Contractionen bei einer Steigerung des Widerstandes bewahrt, beizutragen, leiteten wir eine Reihe von Versuchen ein, an deren Beschreibung wir nun herantreten.

Methodik der Versuche.

In unseren an Kaninchen und Hunden angestellten Versuchen benutzten wir, um die Herzanämie hervorzurufen, die Methode der Embolie mit Lycopodiumsamen durch die Arteria carot. dextra. Diese Methode bietet vor anderen den Vortheil, dass erstens durch Veränderung der Menge des einzuspritzenden Samens Anämie von verschiedener Intensität, von der schwächsten bis zur letalen, bewirkt werden kann; dass sie zweitens nicht gleich den anderen einen so starken Traumatismus wie die Eröffnung des Thorax und das Abpräpariren der Coronararterien behufs Anlegung einer Ligatur oder einer Klemme nach sich zieht; drittens, dass sie in Folge dessen eine viel längere Beobachtung des anämischen Herzens bei den in Versuch genommenen Thieren ermöglicht und sogar gestattet, diese längere Zeit am Leben zu erhalten und die aufeinanderfolgenden Veränderungen in der Herzthätigkeit zu beobachten; viertens endlich bietet diese Methode die Möglichkeit, in die Versuche neue Bedingungen, welche die Bedeutung der Herzanämie in ein klareres Licht zu stellen vermögen, einzuführen.

Das Verfahren selbst besteht darin, dass ein Metallkatheter mit durchlöcherter Spitze in die Art. carot. dextra eingeführt, bis zu den Aortaklappen vorgeschoben wird und dann durch dasselbe eine etwas trübe Emulsion aus in warmer physiologischer Lösung suspendirtem Lycopodiumsamen eingespritzt wird. Das Injiciren geschieht langsam, vorsichtig, in kleinen Portionen, wobei das Resultat desselben durch gleichzeitige Beobachtung der Veränderungen des arteriellen Drucks controlirt wird. Die Thiere überlebten die erste Embolie in den Versuchen $^1/_4$—2 Stunden. Einige Thiere wurden getödtet, ehe die durch die Embolie hervorgerufene finale Schwäche der Herzthätigkeit eingetreten war.

Was die Narkose anbetrifft, so wandten wir bei Kaninchen gar keine an im Hinblick auf das unbedeutende Trauma (Abpräparien beider Art. carot.), welches es zulässt, keine Narcotica anzuwenden und daher den Versuch in einer reineren Form auszuführen; Hunde unterwarfen wir der gewöhnlichen Narkose durch Morphium und dann durch Chloroform. Bei der Eröffnung der Brusthöhle wurde Curare (1 proc.) und künstliche Athmung angewandt. Behufs Messung des Blutdrucks wurde die Arteria carot. sin. (oder Art. femor.) mit einem Quecksilbermanometer verbunden, dessen Feder die Schwankungen auf einem berussten Papierblatt eines Hering'schen Kymographion vermerkte. Um den Blutdruck in der rechten Kammer zu messen, führte man durch die Vena jug. ext. dextra in die-



selbe einen Herzkatheter ein, welcher mit einem anderen Quecksilbermanometer verbunden wurde.

Die graphische Registrirung des Herzvolumens geschah folgendermaassen: In die Pericardiumhöhle wurde eine Canüle (à double courant) eingesetzt, durch welche dieselbe mittelst warmer Luft etwas aufgeblasen wurde; sodann wurde die Canüle unmittelbar mit dem Marey'schen Tambour verbunden, welcher alle von den Veränderungen des Herzvolumens bedingten Schwankungen des Drucks in der Pericardiumhöhle auf dem Papier des Kymographion vermerkte.

Zur Bestimmung der Eigenschaft der linken Kammer, bei der Steigerung des Widerstands eine erhöhte Thätigkeit zu entfalten, wandten wir Zusammendrücken der Aorta an. Zu diesem Zwecke fühlten wir bei den Kaninchen vorsichtig durch die Bauchwand die Aorta durch und drückten sie unmittelbar unter dem Diaphragma an das Rückgrat. Bei Hunden öffneten wir den Thorax durch einen Schnitt durch den dritten Intercostalraum an der linken Seite, schlangen die Ligatur um die Aorta unmittelbar unterhalb der Art. subclav. sin. und drückten, nachdem wir die Enden der Ligatur durch ein Glasröhrchen geführt, die Aorta an dieses an. Um dieselbe Fähigkeit der rechten Kammer zu bestimmen, gossen wir unter einem gewissen constanten Druck physiologische Kochsalzlösung (37°) durch die Seitenröhre des Herzkatheters in dieselbe ein, wobei die vermerkte Thätigkeit der rechten Kammer zugleich die Stärke der Reaction derselben auf die Druckerhöhung in ihrer Höhle anzeigte; es wurde auch die Höhe, aus welcher man die Lösung goss, sowie die Menge dieser in einem gegebenen Zeitraum angemerkt, und man konnte auf diese Weise auf Grund der Geschwindigkeit, mit der die Lösung in die rechte Kammer floss, ein Urtheil über den nützlichen Effect ihrer Arbeit gewinnen.

Um uns einen gewissen Begriff von der Verbreitung der Anämie im Herzmuskel zu machen und uns dadurch einen Einblick in das Verhältniss zwischen dem Grad der Anämie und dem Grad der Veränderung der Herzthätigkeit uns zu verschaffen, injicirten wir in einigen Versuchen nach dem Tode der Thiere die Gefässe des embolisirten Herzens unter einem mässigen Druck mit gefärbter (Toluidinblau) Gelatine, welche, sich in den Herzgefässen verbreitend und in denselben erstarrend, die Theile des Muskels, zu denen ihr der Zutritt durch die Emboli versperrt war, ungefärbt liess. Schon das makroskopische Aussehen gestattete in einem gewissen Maasse ein Urtheil über die Verbreitung der Anämie. Ausserdem entnahmen wir bei Kaninchen solchen injicirten Herzen Schnitte: 3 am Boden der Kammern und 3 nahe der Spitze, um bei der mikroskopischen Untersuchung die Zahl der Samenkörner[1]) in der rechten und linken Kammer vergleichen und auch um die Vertheilung des Farbstoffs in Capillaren und die Grösse der anämischen Theile beurtheilen zu können.

Zu der Beschreibung der Versuche selbst übergehend, erlauben wir uns noch einmal zu bemerken, dass wir einem doppelten Ziele zugestrebt

1) Um die Samenkörner in den Schnitten leichter auffinden zu können, benutzten wir zur Embolie Lycopodiumsamen, der vorher mit Carbolfuchsin gefärbt und dann sorgfältig, bis zum völligen Schwinden der sauren Reaction, ausgewaschen wurde.



haben, nämlich den Einfluss der Embolie 1. auf die Herzthätigkeit und den Blutdruck, d. h. auf die vorhandene Function, 2. auf die Fähigkeit des Herzens, seine vorräthigen Kräfte zu entfalten, d. h. auf die compensatorische Function desselben, zu erforschen.

Diesem gemäss ist auch die Ordnung, in der wir die Versuche sowohl an Kaninchen als an Hunden betrachten, folgende: zuerst besprechen wir die Veränderungen in dem Blutdruck und der Herzthätigkeit, die unmittelbar auf die Embolie gefolgt sind, und dann erst die Veränderungen in der Reaction des Herzens auf das Zusammendrücken der Aorta (oder das Eingiessen der physiologischen Kochsalzlösung).

I. Versuche an Kaninchen.

Es wurden an Kaninchen im Ganzen 14 Versuche angestellt, wir geben hier die Protokolle von 8 Versuchen.

Versuch 1.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck.

Kaninchen, weibl., Gewicht 1550 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 140 mm Hg. Elevationen 1 mm, Puls 43 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie fiel der Druck nach 2 Min. bis 78 mm. Elevationen 1 mm, Puls 39. Nach 1 Min. war der Druck 118 mm. — Nach der zweiten Embolie fiel der Druck nach 50 Sec. von 110 mm bis 74 mm. Puls 33. Nach 2,5 Min. war der Druck 114 mm. Nach 20 Min. war der Druck 114 mm. Elevationen 1 mm, Puls 37. — Nach der dritten Embolie fiel der Druck nach 50 Sec. bis 76 mm. Puls 34. Nach 30 Min. war der Druck 110 mm. Dem Kaninchen wurde die Trachea zugeklemmt. Beim Erwürgen stieg der Druck nach 1 Min. bis auf 164 mm. Gewicht des Herzens 4,4 g. Anzahl der Samenkörner in 6 Schnitten: in der rechten Kammer 15, in der linken 245.

Versuch 2.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck.

Kaninchen, männl., Gewicht 1680 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 140 mm Hg. Elevationen 1 mm, Puls 50 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie stieg der Druck nach 75 Sec. bis auf 218 mm. Elevationen 1,5 mm, Puls 35. — Nach der zweiten Embolie stieg der Druck bis auf 219 mm. Elevationen 1,5 mm, Puls 35. Gewicht des Herzens 4,8 g. Anzahl der Samenkörner in 6 Schnitten: in der rechten Kammer 58, in der linken 762. Das Kaninchen verendete zufällig durch Blutverlust.

Versuch 3.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck.

Kaninchen, männl., Gewicht 1620 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 120 mm Hg. Elevationen 2 mm, Puls 41 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie stieg der Druck bis auf 138 mm. Elevationen 1,5 mm, Puls 32. Nach 40 Secunden kehrte alles zur Norm zurück. — Nach der zweiten Embolie fiel der Druck in 42 Sec. bis 94 mm. Elevationen 1 mm, Puls 35. Nach 18 Sec. war der Druck 100 mm, die Elevation normal, Puls 32. -- Nach der dritten Embolie fiel der Druck nach 36 Sec. bis 80 mm. Elevationen sehr klein. Nach 52 Sec. war der Druck 116 mm. — Nach der vierten Embolie fiel der Druck nach 40 Sec. bis 51 mm. Elevationen unmerklich. Nach 1,5 Min. Druck 93 mm. Elevationen 2 mm, Puls 26. Darauf fiel der Druck nach und nach und wurde nach 5 Min. 56 mm. Elevationen 1 mm, Puls 30, arrhythmisch. Das Kaninchen wurde getödtet. Gewicht des Herzens 4,9 g. Anzahl



der Lycopodiumkörner in 6 Schnitten: in der rechten Kammer 49, in der linken 343. Beim Fallen des Drucks beobachtete man Verstärkung der Athembewegungen (Fig. 3).

Versuch 4.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck; Reaction des Herzens nach der Embolie.

Kaninchen, männl., Gewicht 1360 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 90 mm Hg. Die systolischen Elevationen sehr klein. — Nach der ersten Embolie fiel der Druck nach 50 Sec. bis 48 mm. Die systolischen Elevationen noch kleiner. Nach 1 Min. Druck 100 mm. Elevationen 1 mm, Puls 26 in 10 Sec. — Nach der zweiten Embolie fiel der Druck binnen 30 Sec. von 92 mm bis 46 mm. Elevationen sehr klein. Nach 1 Min. Druck 118 mm. Elevationen 1 mm, Puls 26. Nach 6 Min. Druck 100 mm. Elevationen und Puls normal.

Reaction vor der Embolie: von 90 mm stieg der Druck nach 1 Min. bis auf 134 mm. Elevationen sehr klein, Puls 39. — Reaction nach der ersten Embolie: Steigerung von 93 mm bis auf 106 mm. Elevationen während des Zusammendrückens 1 mm, Puls 31. — Nach der zweiten Embolie: Steigerung von 106 bis auf 134 mm nach 2 Min. Elevationen 1 mm, Puls 29. Das Kaninchen wurde getödtet.

Versuch 5.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck; Reaction des Herzens nach der Embolie.

Kaninchen, männl., Gewicht 1275 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 104 mm Hg. Elevationen 2 mm, Puls 40 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie stieg zuerst der Druck nach 1,5 Min. bis auf 138 mm, fiel dann nach 25 Secunden bis 80 mm. Elevationen sehr klein. Nach 40 Sec. war der Druck 120 mm. — Nach der zweiten Embolie fiel der Druck von 106 bis 76 mm. Elevationen sehr klein. Nach 30 Sec. stieg der Druck bis auf 96 mm. Arrhythmie. Nach 3 Min. fiel er bis zur Abscisse. Das Kaninchen verendete. Gewicht des Herzens 3,74 g. Anzahl der Samenkörner in 6 Schnitten: in der rechten Kammer 118, in der linken 671.

Reaction vor der Embolie: Steigen in 3 Sec. von 122 bis auf 150 mm. Elevationen von 2 bis auf 6 mm gestiegen. Puls von 40 bis 38 gefallen. — Reaction nach der ersten Embolie: Steigerung nach 3 Sec. von 98 mm bis 140 mm. Elevationen während des Zusammendrückens 2 mm, Puls 31.

Versuch 6.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck; Reaction des Herzens nach der Embolie.

Kaninchen, männl., Gewicht 1400 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 124 mm. Elevationen 1 mm, Puls 39 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie fiel der Druck bis 120 mm. Elevationen 0,5 mm, Puls 36. Nach 10 Sec. war der Druck 110 mm. Elevationen 1 mm, Puls 40. — Nach der zweiten Embolie stieg der Druck bis auf 158 mm. Elevationen 0,5 mm, Puls 35. Nach 3 Min. war der Druck 122 mm. Elevationen 1 mm, Puls 37.

Reaction vor der Embolie: Steigerung in 55 Secunden von 144 mm bis auf 154 mm. Elevationen von 0,5 bis auf 1 mm gestiegen, Puls von 45 bis 43 gefallen. — Reaction nach der ersten Embolie: Steigerung in 3 Sec. von 120 mm bis auf 138, Puls von 42 bis 38 gefalllen. — Reaction nach der zweiten Embolie: Steigerung von 119 mm bis auf 144 mm. Elevationen von 1 mm bis auf 2 mm gestiegen, der Puls fiel von 39 bis 30. Gewicht des Herzens 4,5 g. Anzahl der Körner in 6 Schnitten: in der rechten Kammer 65, in der linken 352.

Versuch 7.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck, Reaction des Herzens nach der Embolie.

Kaninchen, männl., Gewicht 1510 g. Der normale Druck in der Art. carot. war 134 mm. Elevationen sehr klein. — Nach der ersten Embolie stieg der Druck bis auf 190 mm. Elevationen sehr klein. — Nach der zweiten Embolie stieg der Druck bis auf 228 mm und hielt sich 3 Min. auf dieser Höhe, worauf er allmählich fiel und nach 9 Min. gleich 0 war.

Reaction vor der Embolie: Steigen von 116 mm bis auf 144 mm. Elevationen während des Zusammendrücken 3 mm, Puls 32. — Reaction nach der ersten Embolie: Steigen von 128 bis auf 140 mm. Elevationen während des Zusammendrückens 1 mm. Puls 27.

Versuch 8.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck, Reaction des Herzens nach der Embolie.

Kaninchen, männl., Gewicht 1658 g. Normaler Druck in der Art. carot. war 64 mm. Elevationen 1 mm, Puls 35 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie stieg der Druck in 2 Min. bis auf 96 mm. Elevationen und Puls unverändert. — Nach der zweiten Embolie fiel der Druck von 78 mm bis 50 mm. Elevationen 8 mm, Puls 12, arrythmisch. Nach 3 Min. war der Druck 70 mm. Elevationen 4 mm, Puls 17. Das Thier wurde getödtet.

Reaction vor der Embolie: Steigen binnen 1,5 Min. von 64 bis auf 160 mm. Elevationen von 1 mm bis auf 4 mm gestiegen, Puls von 35 bis 27 gefallen. — Nach der ersten Embolie: Steigen von 96 bis auf 160 mm. Elevationen von 1 mm bis auf 4 mm gestiegen, Puls von 38 bis 29 gefallen. — Nach der zweiten Embolie: Steigen von 90 bis auf 118 mm. Elevationen von 1 bis auf 3 mm gestiegen, Puls von 25 bis 22 gefallen. Gewicht des Herzens 3,9 g. Anzahl der Körner in 6 Schnitten: in der rechten Kammer 47, in der linken 235.

Betrachtet man das Bild der von der Embolie hervorgerufenen Erscheinungen bei den Kaninchen näher, so bemerkt man unschwer, dass die Haupterscheinung dabei die Veränderung des Blutdrucks ist, der in einigen Fällen fällt (s. Fig. 1a, 1b, 2a, 2b), in den andern steigt.

Da wir den gesteigerten Druck in den letzten Fällen gänzlich auf den durch die in das verlängerte Mark eingedrungenen Emboli verursachten Reiz des vasomotorischen Centrums, was durch die mikroskopische Untersuchung des Gehirns auch stets constatirt wurde, zurückführen, so können wir diese Fälle gesondert und zwar als solche betrachten, in denen die Reaction des Herzens durch eine Drucksteigerung hervorgerufen wird, welche die Folge eines Gefässspasmus durch einen von der Anämie bewirkten Reiz des vasomotorischen Centrums ist; folglich können diese Fälle ebenso für die compensatorische Fähigkeit des Herzens zeugen wie die Fälle mit dem Zusammendrücken der Aorta. Bei der Embolie des Gehirns gesellte sich zu dem Reiz des vasomotorischen Centrums auch ein Reiz des Centrums der Nn. vagi, wofür die seltener eintretenden Contractionen an der kymographischen Curve zeugen.

Was die Versuche anbetrifft, in denen die Embolie des Herzens nicht durch Embolie des Gehirns complicirt war, so liefern sie in allgemeinen Zügen folgendes Bild der Veränderungen in der Herzthätigkeit



und im Blutdruck (Fig. 1a u. b, 2a u. b): bald nach der Injection der Sem. lycop. fängt die Blutdruckcurve nach einem leichten Aufstieg mehr oder weniger rasch, in Abhängigkeit von dem Grad der Embolie und von der individuellen Widerstandsfähigkeit des Herzens, an zu fallen. Zugleich werden die systolischen Elevationen kleiner, und verändert sich der Puls, gewöhnlich durch Verlangsamung (s. die Protokolle der Versuche).

Dann, nach einem gewissen Zeitraum, oft einem sehr kurzen (einigen Secunden) kehrt die Herzthätigkeit zur Norm zurück: die systolischen Elevationen werden grösser, Puls und Blutdruck werden normal.

Die folgenden Embolien rufen dieselben Erscheinungen von herabgesetzter Herzthätigkeit hervor, wobei die wiederherstellende Kraft des Herzens allmählich abnimmt, sodass vollständige Wiederkehr zur Norm entweder gar nicht oder nur sehr langsam statt hat. Unter dieser wiederholten Abnahme der Herzthätigkeit stellt sich Arrythmie des Pulses ein, welche gewöhnlich die Vorläuferin des rasch eintretenden Stillstands derselben ist. Zuweilen beobachtete man jedoch, dass trotz der durch wiederholte Embolie verursachten Arrythmie und des tiefen Fallens des Blutdrucks das Herz noch die Kraft findet, die normale Blutcirculation wiederherzustellen: neben einem unregelmässigen Rhythmus steigt der Druck bis zur normalen Höhe, verharrt eine Zeitlang auf derselben und fällt dann rasch, binnen 1—1,5 Min. bis zur Abscisse. Am öftesten tritt jedoch diese definitive Schwäche allmählich ein: die Druckcurve fällt langsam bis zur Abscisse herab, die systolischen Elevationen werden kleiner, der Puls wird langsamer, und das Herz steht schliesslich still.

Es muss bemerkt werden, dass neben der durch die Embolie hervorgerufenen Herabsetzung der Herzthätigkeit man häufig Verstärkung der Athembewegung (Fig. 2b), beschleunigtes Athmen beobachtet und vergeht dies sobald die Circulation wiederhergestellt ist.

In den durch Embolie des Gehirns complicirten Versuchen erreichte die Drucksteigerung, welche, wie schon bemerkt, wahrscheinlich durch einen Spasmus der Gefässe in Folge einer Reizung des vasomotorischen Centrums hervorgebracht wurde, in den verschiedenen Fällen verschiedene Höhen und wurde gewöhnlich von Verlangsamung des Pulses nebst Arrythmie und Vergrösserung der systolischen Elevationen begleitet. Nach einiger Zeit fiel der Druck bis zur Norm, und auch die Elevationen und der Puls wurden normal. Es darf angenommen werden, dass in diesen Fällen zugleich Embolie auch der Coronargefässe stattgefunden hatte, dass aber die dadurch bewirkte Herabsetzung des Drucks durch die von der Reizung des vasomotorischen Centrums verursachte Steigerung maskirt war.

Endlich wurden noch Fälle beobachtet, wo die Steigerung des Drucks sogleich von Fallen gefolgt war. Möglicher Weise war hier anfänglich die Erregung des vasomotorischen Centrums und dann erst die Embolie der Coronargefässe vorherrschend gewesen.

Die Erscheinungen, welche beim Zusammendrücken der Aorta vor und nach der Embolie beobachtet werden, geben folgendes Bild (siehe Fig. 3b u. 4b): das Zusammendrücken der Aorta bewirkt bei dem normalen Herzen gewöhnlich ein starkes Steigen des Drucks, welcher entweder auf einmal, oder allmählich eine bestimmte Höhe erreicht und sich, so-



lange das Zusammendrücken währt — in unsern Versuchen nicht über 2 Minuten — darauf erhält; während dieser Zeit sind die systolischen Elevationen immer vergrössert, der Puls ist gewöhnlich unverändert. Nachdem das Zusammendrücken aufgehört hat, fällt der Druck mehr oder weniger tief und kehrt nach einiger Zeit, nach mehreren Schwankungen, zur Norm zurück. Nach der Embolie bringt das Zusammendrücken der Aorta schon eine andere Wirkung hervor. Wie die Abbildungen zeigen, hat es nicht mehr einen so steilen und hohen Aufstieg der Druckwelle wie in der Norm zur Folge. Solch eine geschwächte Reaction des Herzens wird nun bei einem gewissen Grad von Embolie beobachtet, und sind in unseren Versuchen Fälle vorhanden, wo eine leichte Embolie keine Schwächung der Reaction des Herzens bewirkte. Es ist bemerkenswerth, dass zuweilen das Zusammendrücken der Aorta bei embolisirten Herzen keine Vergrösserung der systolischen Elevationen bewirkt, wie aus Fig. 4b ersichtlich ist.

Im Laufe des Versuchs kann die Fähigkeit des Herzens, auf das Zusammendrücken der Aorta zu reagiren, sich wiederherstellen: das Bild der Drucksteigerung wird demjenigen des normalen Drucks ähnlich.

Wiederholte Embolien rufen eine stärkere und beständigere Herabsetzung der Reaction des Herzens hervor; bei einem hohen Grade von Embolie endlich, bei einer starken Veränderung des Drucks, der systolischen Elevationen und des Pulses ruft das Zusammendrücken der Aorta entweder gar keine Reaction hervor oder giebt sich nur durch eine ganz unbedeutende Drucksteigerung kund.

Die mikroskopische Untersuchung der den Herzen entnommenen Schnitte zeigte, wie in den Protokollen der Versuche verzeichnet ist, das Vorhandensein einer gewissen (zuweilen sehr bedeutenden) Anzahl von Emboli in denselben, sodass eine Störung der Circulation in den Coronargefässen keinem Zweifel unterliegt.

Ich gehe jetzt zu der Beschreibung unserer Versuche an Hunden über.

II. Versuche an Hunden.

Es wurden an Hunden 10 Versuche veranstaltet, von denen hier 9 Protokolle gegeben werden.

Versuch 1.

Einfluss der Embolie der Coronararterien auf den Druck in Art. carot. und auf das Volum des Herzens.

Hund, Gewicht 17,7 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 102 mm. Elevationen 3 mm, Puls 19 in 10 Sec. Nach der Embolie fiel der Druck nach 1,5 Min. bis 94 mm. Elevationen 6 mm, Puls 9, arrythmisch. Volum des Herzens vergrössert; Excursionen verkleinert. — Nach der zweiten Embolie stieg der Druck in 2,5 Min. von 96 mm bis auf 146. Elevationen 14 mm, Puls 8. Volum des Herzens noch vergrössert; Excursionen vergrössert. Darauf fiel der Druck und erreichte nach 3,5 Min. den Nullpunkt.

Versuch 2.

Einfluss der Embolie auf den arteriellen Druck und das Volum des Herzens.

Hund, Gewicht 15 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 112 mm. Elevationen 3 mm, Puls 25 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie veränderte sich



der Druck nicht, Elevationen 2 mm. Volum des Herzens vergrössert; Excursionen verkleinert. — Nach der Durchschneidung der Nn. vagi stieg der Druck bis auf 150 mm. Elevationen 2 mm, Puls 29. Excursionen des Herzens vergrössert. Die Reizung des peripheren Endes des N. vag. dexter setzte den Druck bis 102 mm herab. — Nach der zweiten Embolie Fallen binnen 2,5 Min. von 138 mm bis 0. Volum des Herzens wieder vergrössert. Excursionen wurden allmählich kleiner.

Versuch 3.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck und das Volum des Herzens.

Hündin, Gewicht 22 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 140 mm. Elevationen 1 mm, Puls 30 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie fiel der Druck bis 42 mm. Elevationen 2 mm, Puls 21. — Nach der zweiten Embolie fiel der Druck von 74 bis 62. Elevationen 2 mm, Puls 21, beginnende Arrythmie. Volum des Herzens vergrössert. Eine Injection von Nitroglycerin (5 Tropfen 1 proc. alkoh. Lösung in Aorta) bewirkte Fallen des Drucks von 62 bis 44 mm. Elevationen und Puls unverändert. Volum des Herzens verkleinert. Nach 0,5 Min. stieg der Druck aufs Neue auf 60 mm und das Volum des Herzens wurde grösser.

Versuch 4.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck und das Volum des Herzens.

Hund, Gewicht 17,4 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 96 mm. Nach vier Embolien stieg der Druck binnen 7 Min. bis 126 mm. Elevationen und Puls unverändert. Volum des Herzens vergrössert; Excursionen vergrössert. Einspritzen von Nitroglycerin liess den Druck von 84 bis 54 mm fallen. Volum des Herzens vermindert. Der Effect des Nitroglycerins währte 0,5 Min. Die folgende Embolie setzte den Druck von 54 mm binnen 3 Min. bis 0 herab. Volum des Herzens vergrössert.

Versuch 5.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck und das Volum des Herzens.

Hund, Gewicht 20,45 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 128 mm. Puls 29 in 10 Sec. Nach der Embolie fiel der Druck in 2 Min. bis 90 mm. Puls 32. Volum des Herzens vergrössert. Excursionen verkleinert. Einspritzen von Nitroglycerin verminderte den Druck von 102 bis 77 mm. Volum des Herzens verkleinert.

Versuch 6.

Einfluss der Embolie auf den Druck in der Art. carot. und in der rechten Kammer.

Hündin, Gewicht 18 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 102 mm. Elevationen 4 mm, Puls 13 in 10 Sec. Nach einer Reihe von Embolien stieg der Druck in der Art. carot. binnen 13 Min. bis auf 120 mm. Elevationen 1,5 mm, Puls 38. Der mittlere Druck in der rechten Kammer stieg von 10 mm bis auf 24 mm.

Versuch 7.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck; Reaction des Herzens nach der Embolie.

Hund, Gewicht 18,2 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 124 mm. Elevationen 12 mm, Puls 10 in 10 Sec. — Nach der ersten Embolie fiel der Druck in 1,5 Min. bis 78 mm. Elevationen sehr klein. Nach 1 Min. stieg der Druck bis auf 154 mm. — Die zweite Embolie verminderte den Druck in 2 Min. von 136 mm bis 0.

Reaction vor der Embolie: Der Druck stieg von 134 bis 160 mm; nach der ersten Embolie von 146 bis 156 mm.



Versuch 8.

Einfluss der Embolie auf den Druck; Reaction des Herzens nach der Embolie.

Hund, Gewicht 13,7 kg. Normaler Druck in der Art. carot. 122 mm. Elevationen 22mm, Puls 9 in 10Sec. Nach der ersten Embolie fiel der Druck in 2,5Min. bis 87 mm. Elevationen 1 mm, Puls 18. Nach 3 Min. war der Druck 145 mm. Elevationen 7 mm, Puls 16. — Nach der zweiten Embolie, die nach 10 Min. ausgeführt wurde, fiel der Druck nach 75 Sec. von 142 bis 88 mm. Elevationen 1 mm, Puls 17. Nach 30 Sec. Druck 134. Nach 4 Min. fiel der Druck rasch und erreichte in 1,5 Min. 0.

Reaction vor der Embolie: Steigen von 122 mm bis auf 232 mm. — Nach der ersten Embolie: Steigen von 144 mm bis auf 160 mm. — Nach der zweiten Embolie: Steigen von 134 mm bis auf 160.

Versuch 9.

Einfluss der Embolie auf den Blutdruck in der Art. carot. und in der rechten Kammer; Reaction der rechten Kammer nach der Embolie.

Hund, Gewicht 21,2 kg. Vor der Embolie war der mittlere Druck in der Art. carot. 160 mm, in der rechten Kammer 12 mm, Elevationen 3—8 mm, der rechten 6—30 mm; Puls 21. In die rechte Kammer wurde warme physiologische NaCl-Lösung eingegossen

unter	70 cm	Druck (Wassersäule)	in	12 Sec.	188 ccm	in	1 Sec.	—	15,0 ccm
„	60 „	„	„	12 „	155 „	„	1 „	—	12,9 „
„	50 „	„	„	12 „	140 „	„	1 „	—	11,7 „
„	40 „	„	„	18 „	90 „	„	1 „	—	5,0 „

Der Druck in der rechten Kammer stieg:

beim Eingiessen unter 50 cm Druck bis auf 38 mm Hg
„ „ „ 50 „ „ „ „ 28 „ „

Nach der ersten Embolie: der mittlere Druck in der Art. carot. fiel in 1 Min. bis 40 mm, veränderte sich in der rechten Kammer nicht. Elevationen der linken Kammer 1—16 mm, der rechten 6—74 mm; Puls 12. In die rechte Kammer goss man:

unter	70 cm	Druck	in	16 Sec.	205 ccm	NaCl-Lösung	in 1 Sec.	—	12,8 ccm
„	60 „	„	„	23 „	190 „	„	„ 1 „	—	8,3 „
„	50 „	„	„	18 „	155 „	„	„ 1 „	—	8,6 „
„	40 „	„	„	20 „	103 „	„	„ 1 „	—	5,1 „

Der Druck stieg in der rechten Kammer beim Eingiessen

unter 70 cm Druck bis 44 mm Hg
„ 50 „ „ „ 34 „ „

Nach der zweiten Embolie: Der mittlere Druck fiel in der Art. carot. bis 39 mm, stieg in der rechten Kammer bis auf 22 mm. Elevationen der linken Kammer 1—14 mm, der rechten 4—58, Puls 12. In die rechte Kammer wurden eingegossen

unter	70 cm	Druck	in	15 Sec.	153 ccm	in 1 Sec.	—	10,2 ccm
„	40 „	„	„	23 „	80 „	„ 1 „	—	3,5 „

Der Druck in der rechten Kammer stieg beim Eingiessen

unter 70 cm Druck bis auf 46 mm Hg
„ 40 „ „ „ „ 28 „ „

Nach der dritten Embolie: der Druck in der Art. carot. fiel und erreichte in 4 Min. die Abscisse; in der rechten Kammer stieg er zuerst bis auf 28 mm, fiel dann bis 0. In die rechte Kammer wurden eingegossen unter 7 cm Druck in 28 Sec. 225 ccm Lösung. Der Druck stieg in der rechten Kammer bis auf 48 mm. Als der Druck in der Art. carot. 38 mm war, steigerte das Eingiessen unter 70 cm Druck in die rechte Kammer den Druck in derselben bis auf 52 Hg.

Bei der näheren Betrachtung dieser Versuche gewahren wir folgendes Bild der Veränderung in der Thätigkeit der linken und der rechten Kammer: nach der Injection des Sem. lycop. fängt der Blutdruck in der Art. carot. fast in allen Versuchen an zu fallen; die systolischen Elevationen werden in den einen Fällen kleiner (s. Fig. 1a), in den andern grösser (Fig. 2a), der Puls wird gewöhnlich langsamer. Der systolische Druck in der rechten Kammer beginnt zu steigen, die systolischen Elevationen werden grösser (Fig. 2a), zugleich aber vergrössern sich auch die diastolischen Senkungen des intrakardialen Druckes, was auf die Volumvergrösserung, d. h. auf die Erweiterung der Höhle des rechten Ventrikels sich beziehen kann.

Nach Ablauf einer gewissen Zeit und wenn die Embolie nicht sehr stark war, beginnt die Wiederherstellung der Herzthätigkeit: der Druck steigt in der Art. carot. und fällt in der rechten Kammer; auch die systolischen Elevationen und der Puls werden normal (Fig. 1a, 2a). Die folgenden Embolien bewirken grössere Schwäche der Herzthätigkeit; oft zieht schon die zweite Embolie völligen Stillstand des Herzens nach sich; der Druck fällt in der rechten Kammer später als in der Art. carot.

Zugleich mit den Druckveränderungen beginnt Volumvergrösserung des Herzens, welche sowohl beim Fallen des Drucks als beim Steigen (s. Fig. 3a, 4a) beobachtet wird. Die Volumvergrösserung des Herzens wird oft von der Verkürzung der systolischen Phase begleitet (Fig. 3a, 4a), was von der eingetretenen Schwäche der Herzcontractionen abhängt. In dem Maasse wie der Blutdruck zur Norm zurückkehrt, wird auch das Volum des Herzens normal. Wiederholte Embolien bewirken wieder Volumvergrösserung des Herzens, welches beim schliesslichen Fallen des Drucks vergrössert bleibt.

Bei der Probe der Reaction der linken Herzkammer durch Zusammendrücken der Aorta erhält man folgendes Bild (s. Fig. 5): bei normalem Herzen ruft dasselbe starkes Steigen des Blutdrucks hervor, welcher gewöhnlich sogleich auf einer gewissen Höhe stehen bleibt und, solange das Zusammendrücken dauert, auf derselben verharrt.

Das Steigen des Drucks wird gewöhnlich von einer Vergrösserung der systolischen Elevationen und Verlangsamung des Pulses begleitet. Nach der Embolie bewirkt das Zusammendrücken keine so starke Drucksteigerung. Dies zeigen die in den Protokollen angeführten Zahlengrössen.

Die mikroskopische Untersuchung (bei Hunden) dem Herzmuskel aus den Wänden der beiden Herzkammern, dem interventriculären Septum und aus dem His'schen Muskelbündel entnommener Stückchen zeigte stets das Vorhandensein von Emboli.



Das makroskopische Aussehen des Herzens nach der Injection gefärbter Gelatine in dessen Gefässe war sowohl bei den Kaninchen als den Hunden gewöhnlich folgendes: auf einem diffus gefärbten Grunde gewahrte man hier und da kleine Herde ungefärbter Muskeln; dieselben befanden sich in der Wand, sowohl der linken als der rechten Kammer und lagen am dichtesten an der vorderen Herzoberfläche, an der Spitze und zwischen den Verzweigungen des Ram. descend., an der hinteren rechts von der Längsfurche. Die Form und Grösse der ungefärbten Stellen waren verschieden.

Indem wir die in unseren Versuchen gemachten Beobachtungen analysiren und erklären und aus denselben Schlüsse zu ziehen versuchen, constatiren wir die fundamentale Thatsache, dass die Embolie der Coronargefässe alle Symptome einer geschwächten Herzthätigkeit hervorruft, nämlich Fallen des Blutdrucks, Veränderung der systolischen Elevationen (öfter im Sinne der Verkleinerung) und des Pulses (öfter Verlangsamung), sodass in dieser Hinsicht die Folgen der capillaren Embolie an die anfänglichen Veränderungen der Herzthätigkeit erinnern, welche von verschiedenen Autoren bei ihren Versuchen mit Unterbindung oder Zuklemmung der Coronararterien beobachtet wurden.

Obgleich nicht abgeleugnet werden darf, dass die Embolie möglicher Weise als reizender mechanischer Insult wirken kann, so wird doch unzweifelhaft die ganze Summe der Erscheinungen von Herzschwäche hauptsächlich durch die sich acut entwickelnde Anämie des Herzmuskels verursacht. Es entstehen rasch Störungen in der Ernährung, ein grosser Mangel an Sauerstoff, welcher das Schwächerwerden, vielleicht gar das völlige Aussetzen der Thätigkeit eines gewissen Theils der Herzmusculatur herbeiführt. Wie theoretisch von vornherein zugegeben werden darf, muss eine Capillarembolie in Folge der Möglichkeit eines raschen Blutzuflusses aus benachbarten nicht embolisirten Gebieten sich bald ausgleichen, und bestätigt sich dies auch wirklich experimentell durch das Bild einer baldigen Wiederherstellung der Herzthätigkeit, welches man bei nicht hochgradiger Embolie bei den Versuchen beobachtet.

Ohne die höchst complicirte Frage berühren zu wollen, wodurch die anämische Herzschwäche eigentlich bedingt wird, ob hauptsächlich der Verlust der Erregbarkeit und die Ermattung des Herzmuskels selbst, oder dessen nervöser Apparat hier im Spiele ist, erlauben wir uns auf die Untersuchungen vieler Autoren [Engelmann (22) u. a.] hinzuweisen, in denen die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels von einem hinlänglichen Sauerstoffzufluss constatirt wird: nimmt der Zufluss ab, so wird die Fortleitung und die Kraft der Reaction auf einen Reiz geringer. Rechnet man noch dazu die hinlänglich gut erforschten Fälle von geschwächter Function der Skelettmuskeln bei acut eintretendem Mangel an Ernährung, z. B. bei Charcot's Claudication intermittente bei Sklerose der Gefässe eines Beines, so darf man wohl, ohne einen grossen Fehler zu begehen, annehmen, dass auch bei anämischer Herzschwäche die Hauptursache in der raschen Erschöpfung des Muskels, in der Herabsetzung oder dem völligen Aussetzen der Function des anämi-

sirten Gebietes desselben zu sehen ist. Einige Autoren haben versucht, die Ursache des Aufhörens der Herzthätigkeit bei Herzanämie genauer zu localisiren. So nahmen z. B. Kronecker und Schmey (23) auf Grund dessen, dass bei ihren Versuchen ein Einstich in das intraventriculare Septum eines Hundeherzens zwischen dem oberen und mittleren Drittel augenblicklich die coordinirten Contractionen der Kammern unterbrach, das Vorhandensein eines Contractionscentrums in diesem an und stellten den Stillstand des Herzens bei den Versuchen mit Schliessung der Coronararterien in einen Connex mit der Anämie dieses Centrums.

Kronecker's Annahme wurde jedoch durch die Arbeiten anderer Autoren nicht bestätigt. Porter (24), der bei Hunden unter anderen auch den Ramus septi unterbunden hatte, fand im Septum Infarcte, wobei aber die Herzthätigkeit beim Thiere wenig verändert gewesen war, und gelangte auf Grund dessen zu dem Schlusse, dass ein Coordinationscentrum im Septum nicht vorhanden ist. So befindet sich also diese Frage noch im Stadium weiterer Forschung.

Herzschwäche in Folge von Anämie des Herzmuskels entspricht als experimentell-pathologische Thatsache vollkommen den Resultaten der physiologischen Arbeiten mit ausgeschnittenen Herzen von Warmblütern, wie z. B. Margrath's und Kennedy's (25), welche ebenfalls fanden, dass ein verringerter Blutzufluss zu den Coronararterien die Stärke der Herzcontractionen beeinträchtigt.

Volumvergrösserung des Herzens neben Erscheinungen von geschwächter Thätigkeit desselben in dieser oder jener Form wurde häufig von früheren Autoren beobachtet, doch finden wir nur in Lukjanow's Arbeit einen deutlichen Hinweis auf die Möglichkeit einer Volumvergrösserung des Herzens in toto in Folge von allgemeiner Schwäche der Musculatur desselben. Andere Autoren bemerkten eine partielle Vergrösserung der Kammern (Cohnheim) oder der linken Vorkammer (Samuelson) in Folge von passiver Ausdehnung durch Andrang des im linken Herzen gestauten Blutes.

Die graphische Darstellung der auch bei Capillarembolie von uns constatirten Volumveränderungen des Herzens erlaubt uns, in die Beziehungen zwischen dem Herzvolum und der Thätigkeit beider Herzkammern einen tieferen Einblick zu gewinnen.

Wie aus Fig. 3 und 4 ersichtlich ist, ist die Volumveränderung des Herzens bei der Embolie mit einer auf Kosten der systolischen Phase statthabenden Verringerung seiner Excursionen verbunden. Dies weist darauf hin, dass die contractile Kraft der linken Kammer geschwächt ist und das Fallen des Blutdrucks nach sich zieht.

Der Umstand, dass das Volum des Herzens sowohl beim Fallen als beim Steigen des Drucks grösser wird (Fig. 4), weist darauf hin, dass die Erweiterung der Herzhöhlen eine primäre Erscheinung ist. In Folge dieser Erweiterung und folglich auch der Capacität des Herzens und in Folge des gleichzeitigen Schwächerwerdens der Contractionen tritt ein verminderter Druck ein. Findet sich aber gleichzeitige Embolie des Gehirns und Erregung des vasomotorischen Centrums ein, so wird das Herz umfangreicher, der Druck fällt aber nicht, sondern verändert sich (in



Abhängigkeit von dem Grad des Gefässspasmus) entweder gar nicht oder steigt (Fig. 4).

Uns der Thätigkeit der rechten Kammer nach der Embolie zuwendend, müssen wir darauf hinweisen, dass in dem Grade von Embolie, bei dem die Thätigkeit der linken Kammer schon mehr oder weniger geschwächt ist, die Leistungsfähigkeit der rechten Kammer nicht nur nicht herabgesetzt, sondern sogar gesteigert ist. Man beobachtet dies in dem Falle, wenn für die Thätigkeit der rechten Kammer neue Bedingungen auftreten, und zwar wenn in Folge des Schwächerwerdens der linken Kammer im kleinen Kreise Blutstauung statthat und zugleich mit dem Fallen des Drucks in der Art. carot. und dem Kleinerwerden der Elevationen der linken Kammer die Contractionen der rechten Kammer mehr Kraft entfalten und diese Kammer einen stärkeren Druck unterhält. Es stellt sich eine Disharmonie in der Kraft der Contractionen beider Kammern ein, welche die Blutüberfüllung der linken Herzhälfte fördert. Somit muss die Volumvergrösserung des Herzens in unseren Versuchen hauptsächlich als eine active Schwäche, Detonisation resp. Erweiterung der linken und auch der rechten Kammer betrachtet werden, wozu sich noch eine mehr oder weniger grosse Erweiterung durch den wachsenden intracardialen Druck gesellen dürfte. Wir halten es für nöthig, den Hauptantheil gerade der activen Erschlaffung (Detonisation) des Herzmuskels an der Volumvergrösserung des Herzens hervorzuheben, da dieser Factor die Aufmerksamkeit der Beobachter wenig auf sich gelenkt hat. Somit ist die Hauptursache der Erscheinung der Volumvergrösserung des Herzens der Herzmuskel selbst, nicht aber irgend ein äusserer mechanischer Einfluss (der Blutandrang).

Indem wir nun zu der Bedeutung unserer Versuche vom Standpunkt der Frage nach dem Einfluss der Embolie auf die compensatorische Function des Herzens übergehen, betrachten wir zuerst deren Wirkung auf die linke, dann auf die rechte Kammer.

Obgleich die Prüfung der compensatorischen Kraft der linken Kammer nach der Methode des Zusammendrückens der Aorta geschah, so konnte man im Laufe der Versuche auch aus anderen Erscheinungen auf die Erhaltung der compensatorischen Leistungsfähigkeit des Herzens in einem mehr oder weniger hohen Grade schliessen. Wir meinen die Fälle, wenn der Druck nach der Embolie in Folge von Gefässspasmus stieg, zuweilen sogar sehr hoch. Beim Vorhandensein einer Embolie resp. Herzanämie konnte ein so hoher Druck, den das Herz eine gewisse Zeit hindurch aushielt, davon zeugen, dass das anämische Herz ziemlich viel compensatorische Kraft bewahrt hatte.

Trotzdem muss auf Grund der oben angeführten Prüfungen des Herzens der Satz aufgestellt werden, dass die compensatorische Function der linken Kammer nach der Embolie mehr oder weniger geschwächt ist. Dies erhellt daraus, dass das Zusammendrücken der Aorta nach der Embolie nicht mehr eine so starke Drucksteigerung wie in der Norm zur Folge hat, und dass der gesteigerte Druck sich nicht so lange wie unter normalen Verhältnissen halten kann und allmählich fällt.

Zur Illustration einer solchen Schwäche dienen Fig. 3, 4, 5. Der



Grund dieses Unterschiedes liegt darin, dass die anämische, mit geschwächten vorräthigen Kräften versehene linke Kammer den ihrer Thätigkeit durch das Zusammendrücken der Aorta geleisteten Widerstand nicht mehr mit der früheren Energie überwinden kann und durch die Verminderung ihres normalen Tonus Bedingungen für das Fallen des Druckes bietet.

Wichtig ist noch hervorzuheben, dass die compensatorische Kraft der linken Kammer nach der Embolie häufig noch in der Periode geschwächt erscheint, wenn deren vorhandene Thätigkeit zur Norm zurückgekehrt ist; wenn, folglich, der Blutdruck, die systolischen Elevationen und der Puls normal geworden sind, so will das noch nicht bedeuten, dass alle Functionen des Herzens ad integrum zurückgekehrt sind: in solchen Fällen bringt das Zusammendrücken der Aorta häufig dessen compensatorische Unzulänglichkeit ans Tageslicht.

Was die compensatorische Kraft der rechten Kammer nach der Embolie anbetrifft, so hat die Prüfung derselben durch Eingiessen von physiologischer NaCl-Lösung gezeigt, dass, während die Thätigkeit der linken Kammer durch die Embolie schon starke Veränderungen (tiefen Druck) erlitten hat, die rechte Kammer bei gesteigertem Widerstand eine ziemlich bedeutende Reservekraft entfalten kann, obgleich manche Thatsachen schon von einer geschwächten Function derselben zeugen. Wenn wir in einer Reihe von Eingiessungen die Flüssigkeitsmenge berechnen, die die rechte Kammer in 1 Secunde unter einem und demselben Druck aufnimmt, so erweist es sich, dass diese Mengen allmählich geringer werden; so z. B. flossen beim Eingiessen unter 70 cm Druck in 1 Secunde vor der Embolie 15 ccm, nach der ersten Embolie 12,8 ccm, nach der zweiten 10,2 ccm, nach der dritten 8 ccm ein. Dasselbe wird auch bei anderen Druckhöhen beobachtet. Diese Thatsache giebt den Grund zu der Annahme, dass die auswerfende Arbeit der Kammer dennoch geringer wird und der Grund davon die Anämie des Herzens und die Blutstauung im kleinen Kreise ist.

Injection von Nitroglycerin (1 proc. alkoholischer Lösung, 4—6 Tropfen) durch den in die Aorta eingeführten Katheter rief in unseren Versuchen stets Fallen des Blutdrucks und (Fig. 6) Volumverminderung des Herzens hervor. Eine solche Wirkung, die nicht länger als 0,5 Minuten dauerte, kann als Resultat von Gefässerweiterung erklärt und die Volumverminderung des Herzens für passives Zusammenfallen in Folge des Abflusses von Blut aus dessen Höhlen angesehen werden. Ob hier eine Erhöhung des Tonus des Herzens in Folge von Erweiterung der Gefässe desselben und grösserem Blutandrang angenommen werden darf, kann nur durch specielle Untersuchungen in dieser Richtung aufgehellt werden.

Ohne die Frage zu entscheiden, in welchem Maasse die Meinung einiger Autoren über die Analogie zwischen den Erscheinungen der experimentellen Herzanämie im Allgemeinen und den Erscheinungen bei den Anfällen von Stenocardie beim Menschen gerechtfertigt ist, wollen wir bloss darauf hinweisen, dass beide Bilder unzweifelhaft viel Gemeinsames haben. Zieht man die durch die objective Untersuchung der Kranken während eines Anfalls von Angina pectoris erworbenen Thatsachen in

Betracht, so beobachtet man, nach Krehl (26), in den meisten Fällen geschwächte Herzthätigkeit: einen schwachen, weichen, unregelmässigen, d. h. einen beschleunigten oder verlangsamten Puls, zuweilen Athemnoth und Ohnmachten; nach Bouchard und Brissaud (27) Erweiterung des Herzens, hauptsächlich der rechten Höhlen. Diese objectiven Thatsachen sind den experimentell hervorgerufenen Erscheinungen von Herzanämie ganz analog, und finden sowohl die Erweiterung des Herzens als auch die Athemnoth ihre volle Erklärung in der Detonisation des Herzmuskels und der Blutüberfüllung des kleinen Kreises, welche in unseren Versuchen beständig beobachtet wurden. Indem die Versuche somit als Stütze für die vasculäre Theorie der Entstehung der Anfälle von Stenocardie dienen, lassen sie uns die von Heberden, Latham, Lente aufgestellte Theorie des Herzspasmus zurückweisen, da in den Versuchen mit künstlicher Anämie, auf welche Art diese auch hervorgerufen sei, niemals ein Spasmus, sondern umgekehrt Erweiterung des Herzens beobachtet wird. Von der weitverbreiteten Meinung ausgehend, dass Anfälle von Stenocardie sich dann einstellen, wenn an die Arbeit des Herzens erhöhte Anforderungen (Muskelbewegungen, psychische Erregung) gestellt werden, ist man genöthigt, den Werth der experimentellen Hinweise darauf anzuerkennen, dass die compensatorische Function des anämischen Herzens in einem gewissen Maasse geschwächt ist und dass bei hochgradiger Anämie des Herzens dieses die ihm von dem Organismus gestellte Aufgabe nicht mehr zu erfüllen im Stande ist.

Schlussfolgerungen.

1. Die durch Lycopodiumsamen erzeugte Embolie der Coronargefässe bewirkt Schwächung der Herzthätigkeit: Erweiterung seiner Höhlen, Verkleinerung der systolischen Elevationen, Verlangsamung des Pulses und Erniedrigung des arteriellen Drucks. Ist die Anzahl der verstopften Gefässe keine sehr bedeutende, so können alle diese Schwächeerscheinungen nach einiger Zeit verschwinden.

2. Die rechte und die linke Kammer bieten in ihrem Verhalten eigentlich gegen die Embolie der Coronargefässe im Wesentlichen keinen Unterschied: die Thätigkeit beider wird geschwächt und kann sich wieder herstellen.

3. Beide Herzkammern bewahren nach einer nicht zu starken Embolie die Fähigkeit, bei einer Widerstandssteigerung eine compensatorische Thätigkeit zu entfalten, aber in einem geringeren Grade; während die vorhandene Herzthätigkeit schon zur Norm zurückgekehrt ist, kann die compensatorische Insufficienz noch ziemlich deutlich ausgedrückt sein. Bei einer unbedeutenden Embolie lässt diese Fähigkeit keine sichtbaren Veränderungen gewahren.

4. Wenn nach der Embolie (keiner sehr starken) für die Arbeit der beiden Kammern verschiedene Bedingungen entstehen, so arbeitet eine jede diesen Bedingungen entsprechend. So können z. B. die Contractionen der rechten Kammer in Folge von Blutstauung im kleinen Kreise nach der Embolie stärker werden, während zu derselben Zeit die Contractionen der linken schwächer werden.



5. Giebt man zu, dass die Ursache der Anfälle von Angina pectoris eine zeitweilige Störung des Coronarumlaufs in Gestalt einer acut eintretenden Anämie des Herzmuskels ist, so muss ein solcher Anfall nicht von einem Spasmus, sondern von Erweiterung des Herzens in Folge einer zeitweiligen Detonisation von dessen Musculatur begleitet sein.

Zum Schluss halte ich es für eine angenehme Pflicht, meinem hochgeehrten Lehrer, Herrn Professor A. J. Taljanzew, sowohl für das mir angetragene Thema als für seine stete Leitung bei dessen Ausarbeitung meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Chirac, De motu carotis adversaria analytica. 1698.
2) Erichsen, Schiff's Beiträge z. Physiologie. Bd. II. 1842.
3) Panum, Virchow's Archiv. Bd. XXV. 1862.
4) Bezold, Untersuchungen aus dem physiol. Laboratorium zu Würzburg. I. 1867.
5) Newell-Martin und Sedwick, Journal of physiol. Vol. III. 1880.
6) Samuelson, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. II. 1881.
7) Sée, Rochefontaine et Roussy, Compt. rend. hebdom. de l'Acad. de science. 1884.
8) Cohnheim und Schulthess-Rechberg, Virchow's Arch. Bd. LXXV. 1881.
9) Lukjanow, Zur Frage nach den Functionsstörungen des Herzens in den verschiedenen Höhlen desselben. Inaug.-Diss. 1883.
10) Fenoglio et Droguel, Arch. Ital. de biol. T. IX. 1888.
11) Tigerstedt, Scandin. Arch. f. Physiol. Bd. II. 1890.
12) Tigerstedt, Scandin. Arch. f. Physiol. Bd. V. 1894.
13) Porter, Journ. of physiol. Vol. XV. 1893.
14) Michaelis, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XXIV. 1893.
15) Tigerstedt, Centralbl. f. Physiol. Bd. IX. 1895.
16) Porter, Centralbl. f. Physiol. Bd. IX. 1895.
17) Kronecker, Centralbl. f. Physiol. Bd. IX. 1895.
18) Porter, Centralbl. f. Physiol. Bd. X. 1896.
19) Kronecker, Deutsche med. Wochenschr. Bd. V. 1897.
20) Vogt, Arbeiten des Instituts der Allgem. Pathol. der Moskauer Universität. 1903.
21) Hirsch und Spalteholz, Centralbl. f. Physiol. Bd. XXI.
22) Engelmann, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. II. S. 466. 1875.
23) Kronecker und Schmey, Sitzungsber. d. Berl. Acad. d. Wiss. Bd. VIII. 1884.
24) Porter, Pflüger's Arch. Bd. LV. 1894.
25) Magrath und Kennedy, Journ. of exper. med. Vol. II. 1897.
26) Krehl, Die Erkrankungen des Herzmuskels. 1901.
27) Bouchard et Brissaud, Traité de médecine. Maladies du coeur. T. VIII.



XI.

Aus der med. Klinik zu Greifswald (Director: Prof. Dr. Steyrer).

Untersuchungen über das Verhältniss von Stickstoff zu Schwefel im Stoffwechsel.

Von

Privatdocenten Dr. **Oscar Gross,** Oberarzt der Klinik.

(Mit 10 Curven im Text.)

In einer früheren Arbeit, die sich mit „Untersuchungen über Alkaptonurie" beschäftigte, konnten Allard und ich (1) den Nachweis erbringen, dass unter gewissen Umständen beim Alkaptonuriker „ein partieller Abbau und damit eine ‚Abartung' von Eiweisssubstanzen im Organismus durch Abspaltung gewisser Complèxe zu Stande kommen kann."

Ich möchte zur näheren Erklärung dieses Resultats, das die Grundlage nachstehender Untersuchungen bildet, mit wenigen Worten auf unsere damaligen Versuche eingehen.

Der Alkaptonuriker scheidet bekanntlich eine dem Harn charakteristische Eigenschaften verleihende und quantitativ leicht zu bestimmende Substanz, die Homogentisinsäure aus. Als Muttersubstanz der Homogentisinsäure kennen wir das an das Eiweiss gebundene Tyrosin und Phenylalanin, das der Alkaptonuriker nur bis zur Homogentisinsäure abbauen kann und als solche ausscheidet. Wir müssen demnach annehmen, dass wir es bei der Homogentisinsäure mit einem normalen intermediären Stoffwechselproduct zu thun haben, das aber normaler Weise unserer Beobachtung entgeht. Aehnlich wie beim Diabetes mellitus, bei dem der Kranke den als intermediäres Stoffwechselproduct entstehenden Traubenzucker nicht weiter verbrennen kann, liegen also auch die Verhältnisse bei der Alkaptonurie.

Hieraus geht hervor, dass wir bei bestimmter Nahrung mit bestimmtem N-Gehalt auch eine bestimmte Homogentisinsäureausscheidung bekommen müssen. Denn die Muttersubstanz der Homogentisinsäure, das Tyrosin, ist in derselben Eiweissnahrung in gleicher Menge vorhanden und ein integrirender Bestandtheil derselben. Es muss also auch bei constanter Eiweisszersetzung unter normalen Umständen die Homogentisinsäuremenge der Stickstoffmenge im Harn parallel gehen. Mit anderen Worten: das Verhältniss Homogentisinsäure zu Stickstoff, der sog. Homogentisinsäurequotient, muss unter den genannten Umständen gleich bleiben.



Nun konnten aber Allard und ich in den genannten Untersuchungen zeigen, dass unter bestimmten Verhältnissen beim Fieber und bei Alkalidarreichung der Quotient von seinem normalen Werth abweicht, mit anderen Worten, es wurde relativ mehr oder weniger Homogentisinsäure als N ausgeschieden. Wir konnten, wie oben erwähnt, daraus schliessen, dass bei dem Eiweisszerfall unter Umständen nicht das ganze Eiweissmolekül für den Körper verloren geht, sondern dass bestimmte Complexe zurückgehalten und weiter verwerthet werden. Es giebt also der Stickstoffumsatz kein so genaues Bild für den Eiweissumsatz, wie im Allgemeinen angenommen wird.

Es erschien mir nun — ausgehend von unsern Versuchen am Alkaptonuriker — die Frage interessant, ob sich im normalen Säugethierorganismus auf ähnlichem Wege eine Retention von Eiweisscomplexen beim Eiweisszerfall feststellen liesse. Da uns aber beim normalen Organismus die Homogentisinsäure im Harn als integrirendes Eiweissstoffwechselproduct nicht zur Verfügung steht, so müssen wir sehen, einen anderen integrirenden Bestandtheil des Eiweisses, der sich bestimmen lässt, zu benutzen. Ein solcher ist der Schwefel. Aus diesem Grunde unternahm ich es, in längeren Stoffwechselbilanzen — zunächst nur beim Hunde — die Gesammt-Schwefelausscheidung zu bestimmen und mit der Stickstoffausscheidung in Vergleich zu setzen. Der Schwefel ist, wenn auch nicht in derselben constanten Menge wie der Stickstoff, im Eiweiss stets vorhanden und der im Harn und Stuhl ausgeschiedene Schwefel entstammt praktisch nur dem Nahrungseiweiss. Sulfate in der Nahrung spielen dabei nachgewiesenermaassen keine Rolle. Da der Schwefelgehalt der verschiedenen Eiweisskörper aber nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, so kann man die Schwefelausscheidung als Maass der Eiweisszersetzung nur unter genauer Berücksichtigung der Nahrung verwerthen, um so mehr, als auch bei scheinbar gleichartiger Eiweissnahrung der Schwefelgehalt nicht so constant ist wie der Stickstoffgehalt. Wir wissen, dass der Schwefel im Harn als sog. oxydirter und als neutraler Schwefel ausgeschieden wird. Man hat aus dem Verhältniss des oxydirten und neutralen Schwefels Schlüsse auf die Oxydationskraft des Organismus gezogen. Ich kann hier nicht auf diese Untersuchungen, die einen anderen Zweck als die vorliegende Arbeit verfolgen, näher eingehen. Mir kam es nur darauf an, das Verhältniss des gesammten Schwefels in Nahrung und Ausscheidungen in Parallele zu setzen mit dem darin enthaltenen Stickstoff.

Ist die Zahl, die dieses Verhältniss ausdrückt, in Nahrung und Ausscheidungen dieselbe, dann ist allerdings noch kein Beweis dahin erbracht, dass nicht andere, nicht S- oder N-haltige Complexe, bei dem Eiweissabbau abgespalten und anderweitig verwerthet werden. Finden wir aber bei genauen Stoffwechselbilanzen eine Veränderung dieses N/S-Quotienten in dem einen oder anderen Sinne, so lassen sich vielleicht Schlüsse daraus ziehen, dass es im Organismus in der That zu einer derartigen „Abartung" des Eiweissmoleküls kommt.

Nun liegen allerdings in der Literatur eine ganze Reihe von Untersuchungen vor [Bischoff und Voit (2) z. B.], aus denen hervorgeht,

dass die Schwefelausscheidung der N-Ausscheidung stets parallel geht. Aber diese Angaben beziehen sich entweder auf normale Verhältnisse oder sie sind ohne Berücksichtigung der Nahrung resp. nur beim Hungerzustand gemacht. Unter diesen Umständen und aus den genannten Gründen erschien es mir gerechtfertigt, den S-Stoffwechsel unter Berücksichtigung der Nahrung einer genauen Untersuchung zu unterziehen. Ich möchte zunächst mit wenigen Worten auf die Technik und die Anordnung meiner Versuche eingehen. Vorläufig habe ich meine Versuche nur an Hunden ausgeführt, da die Analyse der Nahrung beim Menschen auf längere Zeit auf Schwierigkeiten stiess.

Die Hunde wurden mit Pferdefleisch gefüttert, das für längere Zeit präparirt wurde. Nachdem es wiederholt durch die Hackmaschine gelaufen und möglichst gleichmässig gemischt war, wurden an verschiedenen Stellen mehrere Proben zur N- und S-Analyse entnommen, das Fleisch in einzelne Tagesportionen abgewogen und jede Tagesportion in einer Blechbüchse sterilisirt und aufbewahrt. Die Ausscheidungen der Thiere wurden in Versuchsperioden zu 5 Tagen gesammelt, nach Ablauf der Periode das Thier zur bestimmten Zeit katheterisirt und der Urin dieser 5 Tage auf 2000 ccm aufgefüllt. Der Koth wurde durch verschieden geformte Korkstückchen abgegrenzt, nachdem sich die Abgrenzung durch Farbstoffe als undurchführbar erwiesen hatte. Diese Abgrenzung durch Korkstückchen liess sich wesentlich besser vornehmen. Die dabei entstehenden Ungenauigkeiten sind so gering, dass deren Grösse bei der Berechnung und der Beurtheilung des N/S-Quotienten keine wesentliche Rolle spielt. Der Stuhl wurde gesammelt, mit Alkohol auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, zerrieben und gewogen. Auch die hierbei entstehenden unvermeidlichen Fehler sind ohne Einfluss auf das Gesammtresultat.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Zur Bestimmung des Gesammtschwefels im Harn wurde dieser — da sich bei der grossen Zahl der Analysen die an sich wohl zweckmässigste Methode nach Carius als zu zeitraubend erwies — mit Soda-Salpeter eingedampft, resp. eine abgewogene Stuhlmenge mit Soda-Salpeter gemischt, verascht, die Asche in Wasser aufgelöst, mit Salzsäure angesäuert und wiederholt eingedampft. Dann wurde auf ca. 400 ccm mit Wasser aufgefüllt, zum Kochen erhitzt und mit der vorher ungefähr berechneten Menge Chlorbaryum in möglichst geringem Ueberschuss gefällt.

Das ausgefallene Baryumsulfat lässt man in der Wärme absitzen und filtrirt dann durch ein aschefreies Filter; der Niederschlag wird mit dem Filter verascht, die Asche gewogen. Um mich von der Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Methode zu überzeugen, wurden zunächst Versuche angestellt, indem ich eine abgewogene Menge Saccharinum crystallisatum, resp. einige Cubikcentimeter Harn und eine abgewogene Menge Saccharinum crystallisatum zusammen analysirte. Ohne die Protokolle dieser Vorversuche hier anzuführen, möchte ich erwähnen, dass die Resultate ganz genau und die Versuchsfehler bei dieser Methode ganz unwesentlich sind. Dass zu allen Analysen Controlanalysen angestellt wurden, ist selbstverständlich. Die angegebenen Werthe sind das Mittel aus zwei gut übereinstimmenden Bestimmungen.



Das Verhalten des Stickstoff-Schwefel-Quotienten im Stickstoffgleichgewicht.

Es ist selbstverständlich, dass der Quotient in Nahrung und Ausscheidung zunächst einmal von der Art des mit der Nahrung eingeführten Eiweisses resp. von dessen Gehalt an S und N abhängt. Dieser Gehalt an S und N ist bei Pferdefleisch, mit dem wir ja unsere Versuche durchgehend ausführten, ziemlich gleich, jedoch kommen auch hier — obwohl möglichst fettfreies Fleisch verwandt wurde —, mitunter nicht unbeträchtliche Schwankungen vor.

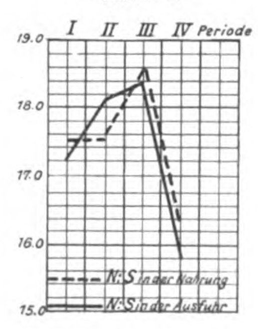
Der Hund wurde zunächst in das Stickstoffgleichgewicht gebracht. Der Quotient wurde berechnet, indem N und S in der Nahrung einerseits, andererseits in den Ausscheidungen bestimmt wurde. Dabei wurden die für den Harn und Koth gefundenen Werthe addirt und als Ganzes betrachtet.

Das Thier kam mit 350 g Fleisch, also mit 1750 g in der fünftägigen Periode in das N-Gleichgewicht. Im Folgenden führe ich zwei an zwei verschiedenen Hunden vorgenommene Versuche an.

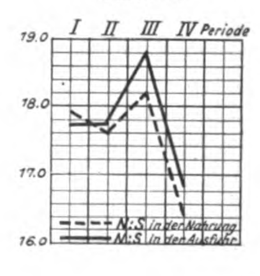
Tabelle I.

Periode	Schwefel				Stickstoff				Einfuhr N : S	Ausfuhr N : S	N-Bilanz (in 5 Tagen)
	Harn	Koth	Harn + Koth	Nahrung	Harn	Koth	Harn + Koth	Nahrung			
1	2,9	0,28	3,18	3,26	54,2	1,4	55,6	56,1	17,2	17,5	+ 0,5
2	3,01	0,31	3,32	3,22	56,1	1,9	58,0	59,3	18,1	17,5	+ 1,3
3	3,2	0,2	3,4	3,41	60,9	2,3	63,2	62,7	18,4	18,7	— 0,5
4	3,4	0,1	3,5	3,7	56,8	0,9	57,7	58,9	15,9	16,3	+ 1,2

Curve 1.



Curve 2.



Die Curven geben das Verhalten des N-S-Quotienten bei Ein- und Ausfuhr an.

Tabelle II.

Periode	Schwefel				Stickstoff				Einfuhr N : S	Ausfuhr N : S	N-Bilanz (in 5 Tagen)
	Harn	Koth		Nahrung	Harn	Koth		Nahrung			
1	2,95	0,2	3,15	3,18	55,4	1,1	56,5	56,26	17,7	17,9	— 0,24
2	3,0	0,17	3,17	3,18	54,9	0,9	55,8	56,26	17,7	17,6	+ 0,46
3	3,12	0,18	3,3	3,16	59,0	1,1	60,1	59,4	18,8	18,2	— 0,7
4	3,28	0,22	3,5	3,4	57,1	0,8	57,9	58,4	16,9	16,4	+ 0,5

Wir sehen hier, dass das Verhältniss N/S in der Nahrung relativ hohen Schwankungen unterworfen ist, die sich bei diesem Versuche in in den Grenzen 15,9 und 18,7 halten. Aber — und das ist das Wesentliche — in ungefähr demselben Verhältniss steht Stickstoff zu Schwefel der Ausfuhr. Abgesehen von kleinen Abweichungen, die ein Schneiden der Curven veranlassten und als dessen Ursache wir vielleicht die Unmöglichkeit einer absolut genauen Kothabgrenzung ansehen müssen, gehen die Curven parallel. Da sich der Hund, wie aus den Tabellen hervorgeht, im N-Gleichgewicht befand, so haben wir hier die Verhältnisse vor uns, wie wir sie erwarten mussten. Wir können nur bestätigen, dass beim N-Gleichgewicht das Verhältniss Stickstoff zu Schwefel in Ein- und Ausfuhr gleich ist.

Der Quotient N : S im Hungerzustand.

Bei dem im Folgenden angegebenen Versuch wurde nur der täglich durch Katheterisiren entleerte Harn auf seinen S- und N-Gehalt untersucht. Der Koth musste wegen der Unmöglichkeit der täglichen Abgrenzung und Gewinnung unberücksichtigt bleiben.

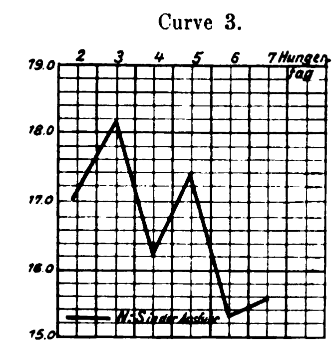
Der vorher mit eiweissreicher Nahrung gut ernährte Hund (8200 g) wurde in Hungerzustand versetzt, der Harn am 2. Tage nach der letzten Nahrungsaufnahme zur Untersuchung verwandt.

Versuch 3. **Tabelle III.** (Curve 3.)

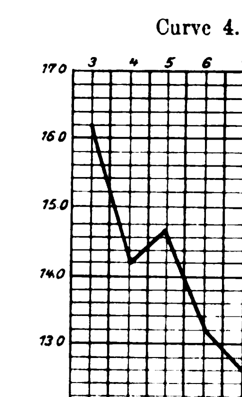
Hund, 8140 g, weibl.

	N	S	N/S
2. Hungertag	5,8 g N	0,32 g S	17,3 N/S
3. „	4,3 g N	0,237 g S	18,1 N/S
4. „	4,7 g N	0,29 g S	16,2 N/S
5. „	3,5 g N	0,2 g S	17,5 N/S
6. „	4,2 g N	0,27 g S	15,4 N/S
7. „	3,7 g N	0,23 g S	15,6 N/S

Curve 3.



Curve 4.



Versuch 4. **Tabelle IV.** (Curve 4.)

Hund, 8400 g.

3. Hungertag	6,4 g N	0,398 g S	16,1 N/S	
4. „	6,1 g N	0,42 g S	14,2 N/S	
5. „	4,3 g N	0,29 g S	14,7 N/S	
6. „	4,0 g N	0,3 g S	13,3 N/S	
7. „	4,2 g N	—	—	S-Bestimmung ver-
8. „	4,1 g N	0,34 g S	12,0 N/S	loren gegangen.
9. „	4,0 g N	0,3 g S	13,2 N/S	

Versuch 5. **Tabelle V.** (Curve 5.)

Hund, 10,2 kg.

5. Hungertag	7,3 g N	0,38 g S	18,9 N/S
6. „	6,4 g N	0,33 g S	19,7 N/S
7. „	6,6 g N	0,35 g S	18,8 N/S
8. „	5,2 g N	0,27 g S	18,7 N/S
9. „	5,4 g N	0,3 g S	17,6 N/S
10. „	5,1 g N	0,29 g S	17,2 N/S
11. „	5,0 g N	0,27 g S	18,1 N/S
12. „	5,3 g N	0,34 g S	15,5 N/S
13. „	5,2 g N	0,28 g S	18,3 N/S

Curve 5.

Bei dem Studium dieser Tabellen und Curven finden wir nun die Tendenz eines Sinkens des Quotienten N/S. Während bei dem ersten Versuch der Quotient nach einigen Schwankungen am 7. Hungertage von 17,3 auf 15,6, im zweiten Versuch von 16,1 auf 12,0 resp. 13,2 sinkt,

ist allerdings dieses Verhalten beim dritten Versuch nicht so ausgesprochen. Zu Beginn des Versuchs, am dritten Hungertag beträgt der Quotient 18,9, steigt dann auf 19,2, um dann wieder auf 18,8 resp. 18,7 abzufallen. Am 12. Hungertag erreicht er ein Minimum von 15,5, um dann noch einmal auf 18,3 emporzuschnellen. Wenn auch bei diesem Versuch ein Sinken des Quotienten N/S vorhanden ist, so ist es doch nicht so ausgesprochen, wie in den anderen Versuchen. Wie kann man sich nun ein derartiges Sinken des Quotienten, wie es aus den Versuchen (3, 4 am deutlichsten) zu ersehen ist, erklären? Wir haben gesehen, dass bei dem im N-Gleichgewicht befindlichen Thiere der Quotient N/S in der Ausfuhr zwar nicht unerheblichen Schwankungen unterworfen ist, dass aber diese Schwankungen einzig und allein bedingt sind durch den Schwefel- und Stickstoffgehalt des zugeführten Nahrungseiweisses. Demzufolge müssten wir ja nun erwarten, dass auch im Hungerzustand die Schwefel- und Stickstoffausscheidung gleichen Schritt hielten, dass also die Curve eine horizontale Linie darstellen müsse.

Geht nun, wie wir gesehen haben, beim Hungern der Quotient N/S herunter, so heisst das, dass die Schwefelausscheidung im Verhältniss zur Stickstoffausscheidung ansteigt. Wodurch kommt es nun zu einer derartigen relativen Schwefelvermehrung bei der Inanition? Wir müssen es uns entweder so erklären, dass während des Hungerns die schwefelärmeren Eiweisskörper zu Beginn in höherem Grade, als die schwefelreicheren verbrannt werden; oder aber, und das erscheint mir nicht unwahrscheinlich, beim Abbau des aus dem Körper stammenden Eiweisses werden bei längerem Hungern von ihm nicht alle diese Endproducte ausgeschieden, sondern der Körper sucht einen Theil dieser Reste — in diesem Falle schwefelfreie Complexe — zurückzubehalten und weiter zu verwerthen, während schwefelreiche Complexe in höherer Menge als zuvor weiter abgebaut und aus dem Körper eliminirt werden. Es muss dann dabei zu einer relativ stärkeren S-Ausscheidung kommen, das Verhältniss N : S in den Ausscheidungen muss kleiner werden.

So auffällig nun diese Thatsache ist, so erscheint es doch merkwürdig, dass bei der grossen Anzahl von Stoffwechselversuchen, die schon am hungernden Organismus gemacht sind, dieses Verhalten noch niemals festgestellt sein sollte: Nur in einer Arbeit von Kochmann und Hall (3), die sich mit dem Einfluss des Alkohols am Hungerthier auf Lebensdauer und Stoffumsatz befasst, finde ich ein ähnliches Verhalten erwähnt. Bei den Thieren (Kaninchen), die während der Hungerperiode nur Alkohol in geringen Dosen bekamen und den hungernden Controlthieren konnten auch Kochmann und Hall ein ähnliches Abfallen des Quotienten N/S, allerdings nach vorherigem Ansteigen, feststellen, wie dies in meinen Versuchen der Fall war.

Bei näherem Studium der Literatur sieht man aber weiter, dass meine Versuchsresultate nicht die ersten sind, die beim hungernden Hunde ein Abfallen des Schwefelquotienten — wie im Folgenden der Kürze halber das Verhältniss N/S kurz bezeichnet werden soll — zeigen.

In einer, schon im Jahre 1885 erschienenen Arbeit von Munk (4)



über die „Fettbildung aus Kohlehydraten beim Hunde“ wurden der Stickstoff und der Gesammtschwefel des Harnes in einer 31 Tage lang dauernden Versuchsreihe bestimmt, jedoch der Quotient N/S nicht näher berechnet. „Die Gesammtschwefelausscheidung ging der Grösse der N-Entleerung parallel“, schreibt Munk und diese Angabe ist in die Literatur übergegangen und in vielen Lehrbüchern zu finden. Munk fand in den 20 letzten Tagen ein „Schwefeldeficit“, d. h. er findet nicht so viel Schwefel, als er nach der Voraussetzung, dass „die Gesammtschwefelausscheidung der Grösse der N-Ausscheidung“ parallel geht, durch Berechnung zu finden erwartete.

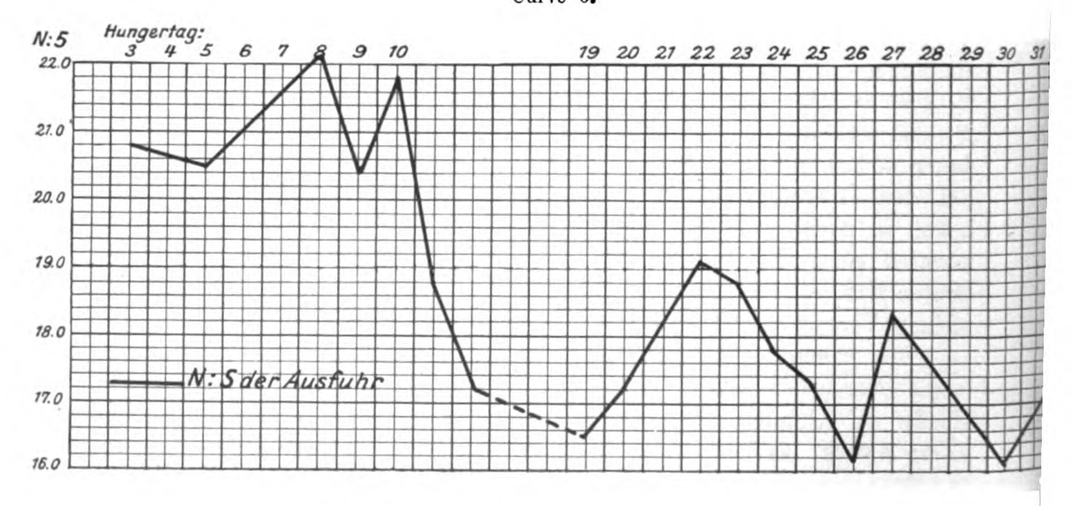
„Dieses Schwefeldeficit ist zumeist darauf zurückzuführen, dass ein kleiner Antheil von Schwefel durch den Koth den Körper verlässt“. Ich habe nun aus den Bestimmungen Munks den Quotient N : S berechnet und in die nachstehende Curve eingetragen.

Die Tabelle, in die die Tage, während der die Schwefelausscheidung unberücksichtigt geblieben ist, nicht eingetragen sind, zeigt die absoluten Werthe für den Stickstoff (berechnet aus den durch Harnstofftitration nach Liebig-Pflüger gefundenen Werthen) und den Schwefel.

Tabelle VI. (Curve 6.)

Hungertag	Stickstoff	Gesammtschwefel	Hungertag	Stickstoff	Gesammtschwefel
3.	12,728	0,609	22.	5,447	0,284
5.	11,106	0,541	23.	5,31	0,2822
8.	5,998	0,271	24.	5,693	0,319
9.	7,728	0,378	25.	5,346	0,308
10.	6,358	0,291	26.	5,54	0,3425
11.	6,09	0,324	27.	5,229	0,283
12.	5,544	0,317	30.	5,249	0,325
19.	5,581	0,337	31.	6,02	0,3485
20.	5,426	0,315			

Curve 6.



Also auch hier sehen wir — die Schwefelbestimmungen wurden nicht an allen Tagen der Versuchsreihe vorgenommen —, dass genau wie bei meinen, allerdings kürzeren Versuchsreihen — die Curve unter nicht unerheblichen Schwankungen sinkt. Während zu Beginn der Versuche der Quotient 21 betrug, dieser dann nach einer geringen Senkung auf 23 am 9. Hungertage anstieg, um dann steil abzufallen, sehen wir gegen Schluss der Hungerperiode Werthe, die sich zwischen 16 und 17 bewegen. Also auch hier ein sehr deutliches Abfallen des Schwefelquotienten.

Die Auslegung Munk's, das Schwefeldeficit, das er im Gegensatz zur Berechnung re vera findet, auf den Schwefel im Koth zu beziehen, kann diesen Abfall der Quotientencurve nicht erklären. Denn wir finden ja in den späteren Stadien des Versuches relativ zum Stickstoff nicht zu wenig Schwefel, im Gegentheil es erscheint im Verhältnis zu diesem mehr Schwefel. Im Uebrigen ist, wie ich bei wiederholten Bestimmungen des ganzen Hungerkothes — eine tägliche Gewinnung ist ja aus den oben genannten Gründen undurchführbar — gesehen habe, der Schwefelgehalt so gering, dass er auf das Gesammtresultat nicht von Einfluss sein kann.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf eine Arbeit von Ott (4) hinweisen, der bei drei vollständig durchgeführten Stickstoffbilanzen an Phthisikern zu Resultaten kommt, die denen meiner Hungerversuche ähnlich sind. Was den Schwefel betrifft, so findet er „in allen drei Fällen stark negative Bilanz, trotzdem nur in dem 3. Falle ein verhältnissmässig geringer Stickstoffverlust eingetreten ist". Auch hier finden wir also eine verhältnissmässig stärkere Schwefel- als Stickstoffausscheidung, die sich aber nur bei Berücksichtigung der Nahrung bemerkbar macht.

Einfluss der Lecithinfütterung auf das Verhalten des Quotienten N/S.

Es liegt eine Reihe von Untersuchungen vor, die sich mit dem Einfluss beschäftigen, den verfüttertes Lecithin auf den Eiweiss- resp. Stickstoffstoffwechsel ausübt. Die Resultate sind keineswegs einheitlich und der Werth der Lecithinverfütterung erscheint noch nicht einwandfrei bewiesen.

Zuerst konnte Selenski (5) in einem am Hunde vorgenommenen Versuch zeigen, dass durch Lecithingaben — über die Grösse derselben konnte ich aus der Arbeit von Slowtzoff (6) nichts ersehen, das Original war mir nicht zugänglich — eine Retention geringer Stickstoffmengen erzielt werden konnte, während zuvor ohne Lecithindarreichung bei derselben N-Menge ein geringer Stickstoffverlust bestand. Es folgen dann Untersuchungen, bei denen aber nicht complete Stickstoff-Stoffwechselbilanzen vorgenommen, sondern nur die Werthe der Stickstoffausscheidung berücksichtigt sind. Die Resultate widersprechen — wenigstens scheinbar — zum Theil den Befunden Selenski's. Ich glaube, diese Arbeiten hier übergehen zu dürfen, da nur genaue Stoffwechselversuche zur Entscheidung einer derartigen Frage herangezogen werden können[1]).

1) Genaue Literaturangaben bis zum Jahre 1906 finden sich in der Arbeit von Slowtzoff.



Im Grossen und Ganzen scheint aus allen diesen Arbeiten mit grösserer oder geringerer Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass durch Lecithinzufuhr eine Stickstoffretention erzielt werden kann. Ob es richtig ist, daraus einen Eiweissansatz im Körper zu schliessen, werden wir weiter unten sehen.

Von grossem Interesse erscheint daher die Arbeit Slowtzoff's (6), der in wiederholten Versuchen eine Stickstoffretention bei Lecithindarreichung zeigen konnte.

In dem ersten Versuch, der an einem 27 Jahre alten gesunden Menschen angestellt wurde, zeigte sich in der 5tägigen Vorperiode eine Stickstoffretention von 2,979 g während der ganzen Periode, von 7,160 g während der 4tägigen Lecithinperiode (die Art des verfütterten Präparates ist aus der Arbeit nicht ersichtlich) und von 4,759 g während der 4tägigen Nachperiode ohne Lecithinzufuhr. Verfüttert wurden 2 g Lecithin am Tag.

In einem Selbstversuch stieg der N-Ansatz, der in der Vorperiode 1,32 g betrug, auf 2,13 g in je 3 Tagen, in einem dritten Versuch an einem 18jährigen Menschen von 0,494 auf 1,892 g in je 4 Tagen, um in der Nachperiode auf 0,207 g herabzugehen. Wenn sich auch alle die Menschen, an denen die Versuche angestellt sind, im Stickstoff**ansatz** befanden und wenn derartige Schwankungen im Stickstoffansatz, wie wir sie hier bei Lecithinzufuhr sehen, unter Umständen auch ohne diese erklärlich wären, so dürfen wir doch bei der Regelmässigkeit, mit der wir bei Lecithindarreichung den N-Ansatz in die Höhe gehen sehen, dies nicht als reinen Zufall betrachten.

Slowtzoff hat nun fernerhin auch SO_3 der Ausfuhr berücksichtigt und findet „die Stickstoffretention von Verminderung der Schwefelsäureausscheidung im Harn begleitet. Da die Schwefelsäureausscheidung im Harn mit dem Zerfall der Eiweisskörper im Zusammenhang steht, so scheinen die beiden Thatsachen zu beweisen, dass wirklich eine Eiweissretention, nicht also eine Retention von anderen stickstoffhaltigen Producten (Extractivstoffen) vorliegt“. Diesen Schluss könnte man aber meiner Ansicht nach nur dann ziehen, wenn auch der S der Nahrungszufuhr bestimmt wäre und wenn ebenso wie für den Stickstoff auch für den Schwefel eine complete Bilanz aufgestellt wäre, zumal die Nahrung nicht absolut constant sein konnte. Ausserdem ist der Schwefelgehalt des Kothes unberücksichtigt geblieben.

Eine eingehende Untersuchung der Lecithinfrage wurde dann von Yoshimoto (7) in dem Salkowski'schen Laboratorium unternommen. Da sich meine Untersuchungen über diesen Punkt auf die Yoshimoto-schen aufbauen, so sei es gestattet, etwas näher hierauf einzugehen. Verfüttert wurden von Yoshimoto die aus der Kahlbaum'schen Fabrik und aus der Actien-Gesellschaft für Anilinfabrikation (Agfa) stammenden Lecithinpräparate. Und zwar wurden die Versuche an einem Hunde vorgenommen, der als Futter pro Tag 300 g fettfreies Pferdefleisch, 50 g geräucherten Speck, 1,5—2 g Kochsalz und 200—250 ccm Wasser bekam. „Die Quantität des Lecithins wurde von vornherein wesentlich



grösser gewählt, als bei Slowtzoff, nämlich 20 g pro Tag = ungefähr 0,7 pro kg Körpergewicht."

Der Versuch dauerte ohne Unterbrechung 50 Tage und bestand aus 6 Perioden, einer 13 tägigen Vorperiode, einer 10 tägigen Lecithinperiode, während der der Hund täglich 2 g Lecithin-Kahlbaum bekam, einer 8 tägigen Nachperiode, einer Periode von 10 Tagen, während deren täglich je 2 g, und einer von 3 Tagen, während der pro Tag 4 g Lecithin-Agfa verfüttert wurden. Ihr folgte als siebente und letzte Periode eine 6 tägige Nachperiode ohne Lecithinzulage.

Während das Versuchsthier nun in der Vorperiode einen täglichen Stickstoffverlust von 0,270 g hatte, setzt es in den folgenden Perioden Stickstoff an, und zwar pro Tag:

Periode	II . .	1,250	(20 g Lecithin-Kahlbaum)
„	III . .	0,580	
„	IV . .	1,050	(20 g Lecithin-Agfa)
„	V . .	1,577	(12 g „ „)
„	VI . .	0,743	

Die Betrachtung dieser Zahlenwerthe zeigt nun, dass während der Lecithinverfütterung eine recht beträchtliche Stickstoffretention zu Stande kommt, die sich auch noch auf die Zwischen- und Nachperiode erstreckt, aber während diesen doch deutlich abfällt. Es scheint also ausgeschlossen, dass die Stickstoffretention nicht durch die Lecithinverabreichung, sondern etwa durch andere Einflüsse zu Stande gekommen sein sollte.

Trotz der relativ sehr hohen Lecithingaben bleiben die Werthe für die Stickstoffretention hinter denen Slowtzoff's zurück. Jedoch scheinen mir, da man ja über die Reinheit der Präparate nichts aussagen kann, die Höhen der Werthe nicht ohne Weiteres vergleichbar, zumal über die Art des Slowtzoff'schen Präparates nichts bekannt ist. Wichtig ist die Thatsache, dass beide Untersucher nach Lecithinverfütterung eine erhebliche Stickstoffretention feststellen konnten, und, was mir besonders wichtig erscheint, der eine beim Hund, der andere beim Menschen.

Aber in der Arbeit Yoshimoto's erscheint eine Thatsache ganz besonders bemerkenswerth, das ist das Verhalten des Körpergewichts des Versuchsthieres. Während der Lecithinperiode, während der 12,5 g Stickstoff, die ungefähr 370 g Muskeleiweiss entsprechen, retinirt wurden, hatte das Körpergewicht sogar eine, wenn auch geringe, Abnahme statt der erwarteten Zunahme erlitten. Yoshimoto erörtert die Möglichkeiten dieses eigenthümlichen Verhaltens; es müsste nach seiner Ansicht entweder „der Fleischansatz von einem Verlust an Wassergehalt oder Fettgehalt resp. beiden begleitet gewesen" sein, „oder — was wenig wahrscheinlich — dass andere N-reiche Substanzen im Organismus zurückgehalten sind. Diese müssten sehr stabil sein, da sie in der langen Versuchsreihe nicht wieder zum Vorschein gekommen sind. Es müsste also durch das Lecithin eine dauernde Aenderung der Zusammensetzung des Thieres herbeigeführt sein. Diese Annahme ist noch unwahrscheinlicher als die einer Wasserabgabe oder Fettzerstörung."

Yoshimoto lässt es aber dahingestellt, warum das Versuchsthier trotz bedeutender Stickstoffretention nicht an Körpergewicht zugenommen hat, keine der beiden von ihm genannten Möglichkeiten erscheint ihm wahrscheinlich.

Diese ganze Frage der Art des Stickstoffansatzes bei Lecithindarreichung erschien mir nun ganz besonders wichtig und interessant, zumal man ja annehmen muss, dass eine besondere Art des Stickstoffansatzes nicht allein durch das Lecithin hervorgerufen werden kann, wenn sie vielleicht auch gerade dadurch besonders prägnant zum Ausdruck gebracht wird. Praktisch wichtig wird diese Frage dadurch, dass sich ja heute schon die Industrie des Lecithins bemächtigt hat und es zur Stärkung und Kräftigung für Gesunde und Kranke mit besonderen Lobeshymnen anpreist.

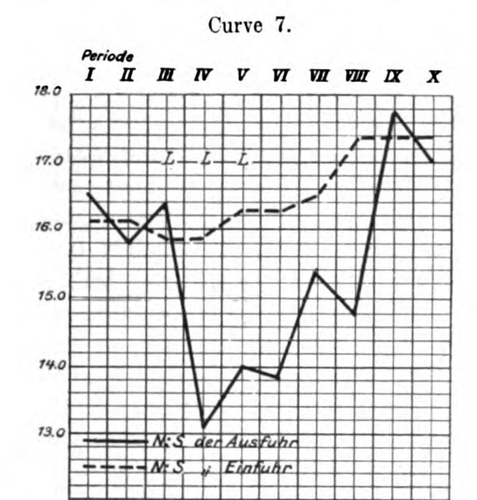
Auch ich bin leider bis jetzt nicht in der Lage gewesen, diese Versuche am Menschen zu machen, aber nach den principiellen Uebereinstimmungen der Versuchsresultate Slowtzoff's und Yoshimoto's glaube ich, dass gerade in diesem Falle für den Menschen dieselben Verhältnisse bestehen, wie für den Hund. Die Thiere wurden zum Theil in Stickstoffgleichgewicht gebracht, der Harn und der Koth in der schon oben beschriebenen Weise in Perioden von 5 Tagen entnommen. Die Nahrung bestand auch hier aus Pferdefleisch, das für die Dauer einer oder mehrerer Versuchsperioden in Blechbüchsen sterilisirt aufbewahrt wurde.

Das Resultat meiner Untersuchungen ist nun aus den Tabellen und den Curven No. 7, 8 und 9 ersichtlich.

Tabelle VII. (Curve 7.)

Periode	Schwefel			Stickstoff			Einfuhr	Ausfuhr	Stickstoff-Bilanz	Bemerkungen
	Harn	Koth	Nahrung	Harn	Koth	Nahrung	N : S	N : S		
1	3,33	0,17	3,554	56,48	1,42	57,3	16,14	16,3	— 0,6	—
	3,50			57,9						
2	3,44	0,24	3,554	56,98	1,2	57,3	16,14	15,8	— 0,88	—
	3,68			58,18						
3	3,43	0,30	3,8	59,91	1,24	60,43	15,9	16,4	— 0,72	Pro Tg. 2 g Lecith., während d. ganzen Periode 10 g.
	3,73			61,15						
4	3,68	0,24	3,8	50,53	0,93	60,43	15,9	13,1	+ 8,97	Wie in Periode 3.
	3,92			51,46						
5	3,4	0,12	3,507	49,13	1,1	57,01	16,28	13,96	+ 7,77	Wie in Periode 3 und 4.
	3,52			49,24						
6	2,9	0,3	3,507	53,140	0,981	57,01	16,28	13,78	+ 2,89	—
	3,2			54,121						
7	2,989	0,25	3,936	48,57	1,3	55,32	16,46	15,4	+ 5,45	—
	3,239			49,87						
8	3,60	0,24	3,4	57,01	1,1	59,02	17,36	14,8	+ 1,9	—
	3,84			57,12						
9	3,24	0,2	3,4	58,79	0,9	59,02	17,36	17,56	— 0,67	—
	3,44			59,69						
10	3,12	0,31	3,4	56,81	2,0	59,02	17,36	17,1	+ 0,21	—
	3,43			58,81						

Curve 7.



Am instructivsten erscheint Tabelle und Curve No. 7. Der Versuch erstreckt sich über 10 Perioden zu je 5 Tagen, hat aber im Ganzen 50 Tage gedauert. Der weibliche Hund hatte am 1. Juli (also am 10. Tage des Versuches ein Gewicht von 8900 g; am 1. August 1910 (5 Tage vor Beendigung) wog er 9055 g, hatte also nur 135 g zugenommen. Zu Beginn des Versuches befand er sich ungefähr im Stickstoffgleichgewicht. Während der III., IV. und V. Periode erhielt er ausser seinem täglichen Futter täglich 2 g „Lecithin Agfa", im Ganzen also 30 g des von der Fabrik als Lecithin bezeichneten Präparates. Eine Stickstoffanalyse dieses Präparates ergab so geringe Werthe, dass sie vernachlässigt werden können.

Zunächst kann auch ich die Angaben Slowtzoff's und Yoshimoto's bestätigen, dass bei Lecithindarreichung eine N-Retention stattgefunden hat, wenn dies, wie ich weiter unten zeigen werde, auch nicht immer der Fall zu sein scheint. Nur insofern weichen meine Versuchsresultate etwas ab, als die Wirkung der Lecithinverfütterung nicht unmittelbar nach der Verabfolgung auftritt. In der ersten Lecithinperiode sehen wir sogar einen geringen Stickstoffverlust (von 0,72 g in 5 Tagen), aber schon in der zweiten Lecithinperiode sehen wir ein rapides Absinken der Stickstoffausscheidungscurve, so dass wir eine Stickstoffretention von 8,97 g in 5 Tagen, einer täglichen Retention von 1,79 g am Tag gleichkommend, feststellen können. In der letzten Lecithinperiode sehen wir, dass einer Stickstoffzufuhr von 57,01 g eine Ausscheidung von 49,24 g entgegensteht, was einer Retention von 7,77 g während der ganzen Periode, oder 1,55 g am Tage gleichkommt. In den nun folgenden Nachperioden nimmt zwar die Höhe der Stickstoffretention beträchtlich ab — die Verhältnisse sind also dieselben wie in den Yoshimoto'schen Versuchen — bis erst in der letzten Periode das Stickstoffgleichgewicht wieder hergestellt ist.
Die Retention beträgt in Periode VI 2,89 g (0,58 g pro die)
" VII 5,45 " (1,09 " " ")
" VIII 1,9 " (0,4 g " ") während
der Periode IX beträgt die Unterbilanz 0,67 g.



Wir haben also auch eine beträchtliche Stickstoffretention, die nicht — ebenso wie bei Yoshimoto — von der erwarteten Körpergewichtszunahme begleitet ist.

Werfen wir einen Blick auf die Curve, so sehen wir, dass in den Vorperioden die beiden Quotienten annähernd parallel verlaufen, resp. keine wesentlichen Abweichungen von einander zeigen. Auch in der ersten Lecithinprobe sehen wir keinen Einfluss. Aber bald macht sich dieser bemerkbar. Während der Einfuhrquotient langsam ansteigt, fällt der Ausfuhrquotient von 16,4 auf 13,1 steil herab, um damit seinen niedrigsten Werth zu erreichen. Er hält sich dann während der weiteren Lecithindarreichung zwischen 13 und 14, und steigt dann in den Nachperioden unter der Nachwirkung der Lecithinverabreichung bis auf 15,4 und 14,8, um erst in der IX. Periode wieder auf 17,8 steil in die Höhe zu gehen, so dass erst jetzt wieder eine Vereinigung der beiden Curven zu Stande kommt. Die Einwirkung ist eine so eclatante, dass sie wohl nicht geleugnet werden kann. Aber damit haben wir auch eine Erklärung. Drücken wir die Werthe der Tabellen uud Curven in Worten aus, so sehen wir, dass durch die Lecithindarreichung zwar eine Stickstoffretention zu Stande kommt, dass aber die Schwefelausscheidung hiervon garnicht, oder nur wenig beeinflusst wird.

Wir schliessen daraus, dass durch die Lecithindarreichung unmöglich eine Retention von Eiweiss erzielt werden kann, in dem Sinne, dass dadurch das ganze Eiweissmolekül retinirt wird; denn dann müsste auch die Schwefelausscheidung — wie wir das unter normalen Verhältnissen sehen — der Stickstoffausscheidung parallel gehen. **Wir haben es also bei dem Lecithin nicht mit einem Eiweisssparer zu thun**, sondern wir müssen annehmen, dass entweder nur Abbauproducte der Eiweisskörper, Stickstoffschlacken, im Körper retinirt werden. — Dem würde vielleicht widersprechen, dass wir in der Nachperiode IX und X eine vermehrte N-Abgabe nicht feststellen können. Während dieser 10 Tage müsste sich wohl eine derartige vermehrte N-Abgabe nach einer einfachen Anhäufung von Abbauproducten durch spätere vermehrte Ausscheidung dieser N-Endproducte meiner Ansicht nach geltend machen. Für diese genannte Anschauung würde das nach der N-Retention unveränderte Körpergewicht des Versuchsthieres sprechen. Oder aber wir müssen annehmen, dass unter dem Einfluss des Lecithins „eine Abartung“ von Eiweiss zu Stande kommt, dass das Eiweiss abgebaut wird, und dass N-haltige, schwefelarme Bausteine zu neuen, schwefelärmeren Eiweisskörpern aufgebaut werden, so dass der Organismus relativ schwefelärmer wird. Damit wäre das Verhalten des Körpergewichtes vielleicht nicht in Einklang zu bringen.

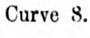
Ein ähnliches Verhalten, wenn auch nicht in diesem ausgesprochenen Grade zeigt sich im nächsten Versuch, der an demselben Versuchsthier ausgeführt ist (Tabelle und Curve 8).

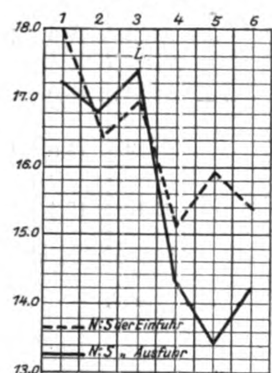
Der Hund retinirte vor Beginn des Versuches schon etwas Stickstoff. Während dieses Versuches wurde nur in einer Periode Lecithin verfüttert, und zwar während der III. Periode am 2., 3., und 4. Tage je 4 g, im Ganzen also 12 g.



Tabelle VIII. (Curve 8.)

Periode	Schwefel Harn	Schwefel Koth	Schwefel Nahrung	Stickstoff Harn	Stickstoff Koth	Stickstoff Nahrung	Einfuhr N : S	Ausfuhr N : S	Stickstoff-Bilanz	Bemerkungen
1	3,08	0,23	3,13	55,80	1,11	58,4	18,0	17,2	+ 1,5	—
	3,31			56,91						
2	3,29	0,12	3,56	55,9	1,4	58,4	16,4	16,88	+ 1,1	—
	3,41			57,3						
3	3,15	0,31	3,8	59,3	0,9	63,91	16,9	17,4	+ 3,7	Am 2., 3. u. 4. Tage dieser Periode je 4 g Lecithin = 12 g im Ganzen.
	3,46			60,2						
4	3,43	0,17	4,27	57,62	1,49	64,52	15,1	16,4	+ 5,41	—
	3,60			59,11						
5	4,405	0,41	4,17	63,60	0,91	66,32	15,9	13,4	+ 1,81	—
	4,815			64,51						
6	4,29	0,39	4,3	65,87	1,12	66,32	15,4	14,1	+ 0,33	—
	4,68			65,99						


Curve 8.



Nach der Lecithindarreichung tritt in der nächsten Periode ein Sinken des Quotienten der Ausscheidungen von 17,4 auf 14,4 ein, was aber nicht so erheblich ist, als es scheint, da auch der Zufuhrquotient ein Absinken erfahren hat. Während sich aber die Einfuhrcurve wieder auf 15,9 hebt, sinkt die Ausscheidungscurve auf 13,4. Also auch hier ist das Auseinandergehen der Curven, wenn auch nicht so deutlich wie bei Versuch 7, doch vorhanden. Die Stickstoffretention betrug in den beiden Vorperioden 1,5 und 1,1 g, in der Lecithinperiode 3,7 g, in den Nachperioden 5,41, 1,81 und 0,33 g.

Das Resultat dieser beiden Versuche stimmt nun gut miteinander überein, indem sie gleichzeitig die Versuche Slowtzoff's und Yoshimoto's bestätigen. Was das Körpergewicht des Versuchsthieres betrifft, so war auch hier eine wesentliche Aenderung nicht festzustellen. Einem Gewicht von 8750 g zu Beginn des Versuches stand ein solches von 8620 g bei Beendigung entgegen, so dass mithin ein Gewichtsverlust von 130 g zu verzeichnen ist.

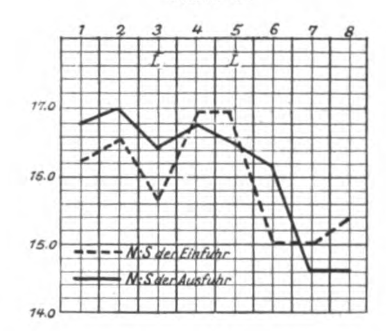
Ein weiterer, kürzerer Versuch, der vor Beendigung abgebrochen werden musste, schien ein ähnliches Resultat zu ergeben. Ich erspare es mir, die genauen Daten hier wiederzugeben.

So deutlich nun die Resultate dieser Versuche sind, so liessen sie sich doch nicht immer feststellen. So möchte ich auf den in Tabelle und Curve 9 wiedergegebenen Versuch hinweisen.

Tabelle IX. (Curve 9.)

Periode	Schwefel		Schwefel Nahrung	Stickstoff		Stickstoff Nahrung	Einfuhr N : S	Ausfuhr N : S	Stickstoff-Bilanz	Bemerkungen
	Harn	Koth	Nahrung	Harn	Koth	Nahrung				
1	3,39	0,52	4,08	64,20	1,51	66,21	16,2	16,8	+ 0,5	—
	3,91			65,71						
2	3,53	0,27	3,87	63,87	0,75	64,3	16,6	17,0	— 0,32	—
	3,80			64,62						
3	3,52	0,215	3,83	60,31	0,92	59,94	15,6	16,4	— 1,29	Tägl. 2 g Lecith. Im Ganzen 10 g.
	3,735			61,23						
4	3,11	0,14	3,45	54,01	0,62	58,71	17,0	16,8	+ 4,08	—
	3,25			54,63						
5	3,39	0,17	3,45	57,99	1,1	58,71	17,0	16,6	— 0,38	Wie in Periode 3.
	3,56			59,09						
6	2,98	0,306	3,62	51,71	1,52	54,34	15,0	16,2	+ 1,11	—
	3,286			53,23						
7	3,672	0,13	3,62	53,81	1,7	54,34	15,0	14,6	— 1,17	—
	3,802			55,51						
8	3,97	0,11	3,97	58,32	1,22	61,1	15,4	14,6	+ 1,56	—
	4,08			59,54						

Curve 9.



Er bestand aus 8 Perioden, in der 3. und 5. wurden täglich 2 g Lecithin Agfa mit der Nahrung verabreicht. Wir sehen nun aus der Tabelle, dass in diesem Versuch während der ersten Lecithinverabfolgung sogar 1,29 g mehr Stickstoff ausgeschieden als eingenommen werden, dass in der darauffolgenden Periode IV allerdings eine Retention von 4,08 g (pro die 0,82) besteht — eine Stickstoffretention, die so gering ist, dass die Lecithindarreichung als Ursache nicht zu erweisen ist. — Aber schon in Periode V, in der wieder 2 g Lecithin verfüttert werden, finden wir

wieder eine Unterbilanz von 0,38, also ungefähr Stickstoffgleichgewicht, in Periode VI eine Retention von 1,11 g (0,22 pro die), in Periode VII eine Unterbilanz von 1,17 (0,23 pro die) und in Periode VIII endlich wieder ein Plus von 1,56 (0,31 g) N. Mit anderen Worten: in Periode V—VIII besteht ungefähr Stickstoffgleichgewicht.

Aber auch die Schwefelquotientencurven zeigen keinerlei Einwirkung des Lecithins. Gerade in Periode III, in die die erste Lecithinverfütterung fällt, ist der Ausfuhrquotient höher als der Einfuhrquotient, in der Nachperiode, in der wir eine Stickstoffretention von 4,08 g feststellen, sind Ein- und Ausfuhrquotient gleich, ebenso in der zweiten Lecithinperiode. Im Grossen und Ganzen gehen die Curven parallel, wir haben dasselbe Verhalten, das ich im ersten Abschnitt meiner Arbeit für das Stickstoffgleichgewicht angeführt habe.

Der Einfluss des Lecithins auf die Stickstoffausscheidung kann also vorhanden sein, aber er braucht nicht immer vorhanden zu sein. Warum dies das eine Mal der Fall ist, warum er in anderen Fällen fehlt, entzieht sich meiner Kenntniss. Wir können ferner annehmen, dass die Lecithinwirkung jedenfalls nicht so aufgefasst werden darf, dass durch Lecithinnahrung einfach Eiweiss gespart wird.

Einfluss der Zufuhr von Alkalien auf den Schwefelquotienten.

Allard und ich zeigten in der oben genannten Arbeit über „Untersuchungen über Alkaptonurie", dass beim Alkaptonuriker Zufuhr von Alkali ein Steigen des Quotienten Homogentisinsäure : Stickstoff bewirkt. „Es ist dies aber nicht die Folge vermehrter Homogentisinsäureausscheidung, denn bei der absolut gleichbleibenden Nahrung sind die Homogentisinsäurewerthe auch genau dieselben. Dagegen ist an dem Tage der Alkalidarreichung die Stickstoffausscheidung eine geringere, als an dem vorhergehenden Tage. Es muss also durch die Alkalidarreichung zu einer Abspaltung der Homogentinsäure-bildenden Gruppe des Eiweissmolecüls gekommen sein, die als Homogentisinsäure ausgeschieden wurde, während der Rest im Körper verblieben ist. Es ist also in gewissem Sinne eine eiweisssparende Wirkung des Alkali vorhanden. Diese erstreckt sich aber nur auf die Atomgruppe, die nicht in Homogentisinsäure übergeht, oder nur auf solche Eiweisskörper, die arm an aromatischen Gruppen sind." Es handelte sich hierbei nicht um vollständige Stickstoffbilanzversuche, sondern der betr. Alkaptonuriker erhielt eine gleichmässige Standardkost mit Zulage von 20—30 g Natrium bicarbonicum.

Es war mir nun daran gelegen zu wissen, ob sich ein ähnliches Verhalten auch bei meinen Versuchsthieren feststellen liess. Die Frage, ob Alkalien eine eiweisssparende Wirkung auszuüben vermögen, ist ja viel discutirt worden und ich verweise der Kürze halber wegen der Literatur auf Noorden's Handbuch der Stoffwechselkrankheiten (Bd. II, S. 678).

Ich möchte hier nur eine Arbeit von Ken Taniguti nennen, der unter anderem Gesammt-N und Gesammt-S berücksichtigt hat. Nach-



stehende reducirte Tabelle seiner am Hunde angestellten Versuche zeigt das Resultat:

	N	S	S : N
Normalperiode	13,898	0,8924	1 : 15,5
Alkaliperiode	14,269	0,9654	1 : 14,8
(Zulage von essigsaurem Natrium)	14,909	1,003	1 : 14,9

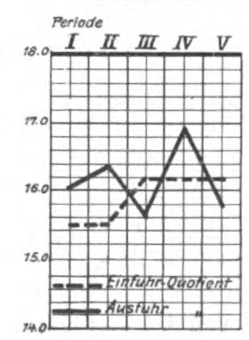
Das Verhältniss von S : N wurde also durch die Alkaliverfütterung nicht beeinflusst. Meine Versuche, deren Anordnung von Ken Taniguti ähnlich ist, ergeben ein damit vollkommen übereinstimmendes Resultat.

Auch ich konnte durch Alkalidarreichung weder einen Einfluss auf Stickstoff- noch auf Schwefelausscheidung feststellen und begnüge mich damit, die Resultate eines Versuches hier anzuführen. Nur insofern erscheinen meine Versuche auf den ersten Blick vielleicht ein etwas anderes Resultat zu haben als der Quotient N/S in der Nahrung, wie ich schon oben zeigte, bei meinen Versuchen grösseren Schwankungen unterliegt, wodurch andererseits natürlich wieder ein entsprechendes Schwanken des Ausfuhrquotienten bedingt wird. Das Versuchsthier erhielt in der 2. und 3. Periode jeden Tag 20 g Natrim bicarbonicum, im Ganzen also 200 g Natrium bicarbonicum. Eine Wiederholung des Versuchs ergab dasselbe Resultat.

Tabelle X. (Curve 10.)

Periode	Schwefel				Stickstoff				Einfuhr	Ausfuhr	Bemerkungen
	Harn	Koth	Harn + Koth	Nahrung	Harn	Koth	Harn + Koth	Nahrung	N : S	N : S	
1	3,367	0,15	3,517	3,62	54,76	1,51	56,27	56,12	15,48	16,0	—
2	3,541	0,31	3,851	3,62	55,71	1,42	57,13	56,12	15,48	16,3	Pro die 20 g Na bicarb. = 100 g in toto.
3	3,721	0,12	3,841	3,80	58,98	0,93	59,91	61,71	16,24	15,6	Pro die 20 g Na bicarb. = 100 g in toto.
4	3,42	0,13	3,55	3,80	59,39	0,64	60,03	61,71	16,24	16,9	—
5	3,63	0,32	3,95	3,80	60,7	1,71	62,41	61,71	16.24	15,8	—

Curve 10.



Literaturverzeichniss.

1) Gross und Allard, Untersuchungen über Alkaptonurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 64. H. 3/4.
2) Bischoff u. Voit, Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig 1860.
3) Kochmann u. Hall, Der Einfluss des Alkohols am Hungerthier auf Lebensdauer und Stoffumsatz. Pflüger's Arch. 1909. Bd. 127. S. 280/356.
4) Ott, Zur Kenntniss des Stoffwechsels der Mineralbestandtheile des Phthisikers. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 50. S. 437.
5) J. Munk, Die Fettbildung aus Kohlehydraten beim Hunde. Virchow's Archiv. Bd. 101. 1885.
6) Selenski cit. nach Slowtzoff.
7) Slowtzoff, Die Wirkung des Lecithins auf den Stoffwechsel. Hofmeister's Beitr. 1906. Bd. 8. S. 370.
8) Yoshimoto, Ueber den Einfluss des Lecithins auf den Stoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 64. S. 464.



Druckfehler-Berichtigung.

Im vorigen Hefte (8. Band, Heft 3) lies in der Arbeit von Professor Biernacki (Beginn S. 685): Kaliumsatz (Kali-Umsatz) statt Kaliumsalz.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

NEUNTER BAND. ZWEITES HEFT.
MIT 11 TAFELN, 11 CURVEN UND 2 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1911.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.





XII.

Ueber die Wirkung des Cholin und des Neurin.

Ein Beitrag zur Kenntniss der Gefässgifte.

Von

J. Pal (Wien).

(Hierzu Tafel V.)

Einleitung.

Wir sind gewöhnt, unter den Gefässmitteln nach ihrer Hauptwirkung vasoconstrictorisch wirkende von vasodilatatorisch wirkenden zu unterscheiden. Diese Unterscheidung ist aber nach dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens hinfällig, da bereits von eminent vasoconstrictorisch bezeichneten Agentien festgestellt ist, dass sie in einzelnen Gefässgebieten direct dilatatorisch wirken; so wirkt das Adrenin auf die Kranzarterien (Langendorff), das Pituitrin infund. auf die Nierengefässe dilatatorisch[1]). Man könnte sonach eigentlich nur von pressorisch und von depressorisch wirkenden Gefässgiften sprechen. Aber auch diese Trennung, wenngleich sie hinsichtlich der sinnfälligen Hauptwirkung zu Recht besteht, entspricht nicht absolut den Thatsachen. Selbst das drucksteigernde Adrenin wirkt, wie aus den Versuchen von Dale hervorgeht, nicht ausschliesslich pressorisch. Schaltet man nämlich nach Dale die Ansprechbarkeit der Vasoconstrictoren durch Ergotoxin aus, so tritt nach Adrenin eine depressorische Wirkung ein. Auch im Blutdruckseffect des Hypophysenextractes haben wir es typisch mit einer Depression zu thun, die dann in eine pressorische Wirkung übergeht. Bei der zweiten Injection tritt sogar in der Regel — nicht immer, wie ich gezeigt habe[1]) — die pressorische Wirkung zurück. Die Substanz, die wir im Extract des hinteren Lappens der Hypophyse vor uns haben (Pituitrin P. D. Co.) ist zwar eine chemisch nicht definirte, doch derart gleichmässig in der Wirkung, dass wir mit einer einheitlichen Substanz rechnen müssen. C. A. Schäfer hat allerdings angegeben, dass er aus seinem Extract zwei Körper trennen konnte, von denen der eine depressorisch, der andere pressorisch wirke. Aus dem Pituitrin der Firma Parke, Davis & Co. ist mir dies nicht gelungen, auch haben die über meinen Wunsch in Detroit ausgeführten

---

1) Vergl. Pal: Sitzungsber. der k. k. Ges. der Aerzte in Wien vom 4. Dec. 1908. Wiener med. Wochenschr. Jan. 1909.

Versuche zur Gewinnung der beiden Substanzen kein positives Resultat ergeben.

Was sich bei diesen eminent pressorisch wirkenden Substanzen nachweisen lässt, beobachten wir noch ausgezeichneter bei manchen anderen Gefässgiften, und namentlich beim Cholin und dem Neurin. Wenn man mit diesen beiden Giften experimentirt, kann man unter Umständen zu ganz widersprechenden Ergebnissen gelangen. Es kann sich dies nur dadurch erklären, dass diese Gifte depressorische und pressorische Wirkung haben und unter gewissen Bedingungen die eine, unter Umständen die andere dominirt. Bei den Versuchen mit dem Cholin und dem Neurin im Besonderen habe ich erfahren, dass einerseits zunächst nicht näher feststellbare, ganz individuelle Reactionsfähigkeit des Thieres und andererseits die Versuchsbedingungen und unter diesen namentlich die Art und Dauer der Narkose auf den Ablauf der Gefässreaction bestimmend wirken.

Wir haben ein anderes Bild der Gefässwirkung nach der Anwendung von Curare oder in der Aethernarkose, wie bei Thieren, die durch Ausschaltung des Centralnervensystems immobilisirt werden.

Die aus solchen Versuchen sich ergebende Thatsache, dass Gefässgifte unter Umständen in ihrer Wirkung völlig umschlagen, d. h. geradezu conträr wirken können, ist eine nicht allein rein toxicologisch, sondern auch klinisch wichtige Angelegenheit.

Dass eine solche Abänderung der Wirkung unter dem Einfluss gewisser, dem Organismus vorher einverleibter Substanzen eintritt, ist nach den Versuchen von Langley, Dale u. A. keine Neuheit, dass aber die gangbaren Versuchsanordnungen neben der rein individuellen Ansprechbarkeit des Thieres so grosse Differenzen bedingen, ist bisher, wie gerade die Erfahrung beim Cholin aus der jüngsten Zeit demonstrirt, nicht berücksichtigt worden.

I. Ueber die Cholinwirkung.

In den letzten Jahren ist vielfach die Aufmerksamkeit auf das Cholin gelenkt und seinem Vorkommen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen besondere Bedeutung beigelegt worden. Man hat aus einer Reihe von Organen, namentlich aus Blutdrüsen, Substanzen dargestellt, die als Cholin angesprochen wurden. Man hat geglaubt, bei gewissen Krankheiten, wie Epilepsie, progressiver Paralyse, im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit Cholin nachgewiesen zu haben. Da dem Cholin krampferregende Eigenschaften zukommen, war man der Meinung, die Quelle der Krampfzustände gefunden zu haben (Donath).

Ein weiterer und wichtiger Grund, das Vorkommen des Cholin zu verfolgen, ergab sich aus dem Umstande, dass das Cholin als eine rein depressorisch wirkende Substanz und als directer Antagonist des Nebennierenproductes (des Adrenin) erklärt wurde (Lohmann, Desgrez und Chevalier u. A.).

Es soll hier nicht untersucht werden, inwiefern diese Bewerthung des Cholins im Thierkörper überhaupt eine Berechtigung hat, aber angesichts der supponirten Wichtigkeit des Cholins war es doch merk-

würdig, dass die Frage nach seiner eigentlichen Wirkung so verschieden beantwortet wurde.

Der wichtigste Widerspruch ergab sich in der Blutdruckwirkung, die von den Einen als vorwiegend pressorische, von den Anderen als rein depressorische bezeichnet wird. Es geht dies so weit, dass einzelne Untersucher in dem Umstande, dass ihre Substanz eine depressorische Wirkung verursachte, einen Beweis sehen, dass sie Cholin in Händen haben.

Bei der Differenz in den Resultaten musste man zunächst daran denken, dass die verschiedenen Untersucher nicht die gleiche Substanz in Händen hatten. Diesen Schluss zog Modrakowski[1]). Er fand, dass das Cholin und die verschiedenen Cholinpräparate sehr zersetzlich sind, was an dem bald auftretenden Trimethylamingeruch kenntlich ist. Auf diese Weise handelte es sich bei den Versuchen nicht mehr um die Cholinwirkung, sondern auch um die Mitwirkung seiner Zersetzungsproducte, die unter Anderem auch muscarinartige Wirkung haben. Das Cholin ist bekanntlich dem Muscarin nahe verwandt.

Die verschiedenen Untersucher benutzten theils selbst bereitete, theils von Merck, Kahlbaum u. A. hergestellte Präparate.

Eine gewisse Schwierigkeit in der Klärung dieser Angelegenheit hat sich neuerdings dadurch ergeben, dass es sich gezeigt hat, dass es eine ganze Reihe von Cholinkörpern giebt.

In den Arbeiten von Modrakowski sind die wichtigsten literarischen Angaben schon enthalten. Es ist also eigentlich unnöthig, sie hier nochmals zu reproduciren. Einige muss ich aber doch verzeichnen, weil sie für meine Ausführungen von Belang sind.

Als die wesentlichen Merkmale der Cholinwirkung werden die Wirkung auf das Herz und die Arterien, bezw. auf den Blutdruck, ferner auf die Athmung und die secernirenden Drüsen angesehen.

Die Frage nach der Giftigkeit des Cholins wird sehr verschiedenartig beantwortet. Viele leugnen eigentlich seine Toxicität (Boehm u. A.), andere sprechen von tödtlichen Dosen. So giebt Cervello 0,3, H. C. Wood 0,5 pro Kilogramm als tödtliche Dosis an, während Lohmann 0,03 für 1,5 kg annimmt.

Eine ganze Reihe von Autoren berichtet über rein depressorische Wirkung des Cholins, so Mott und Halliburton, Lohmann, Desgrez und Chevalier, v. Fürth und Schwarz, Gautrelet u. A.

Mott und Halliburton fanden bei Hunden und Katzen in der A. C. E.-Narkose oder auch nach Morphin bei Anwendung von 0,001 bis 0,014 Cholin pro Kilogramm Körpergewicht Blutdrucksenkung. Diese soll zu Beginn cardial, im Uebrigen von einer Erweiterung der splanchnischen Gefässe abhängig sein. Die Respiration wird nicht beeinflusst. Erst nach Atropin wirkt Cholin nur drucksteigernd. Mott und Halliburton bezeichnen dies für das Cholin als charakteristisch. Den Wegfall der Depression nach Atropin haben übrigens fast alle Untersucher

1) Arch. f. Phys. 1908. Bd. 124. S. 601.



der Cholinwirkung bestätigt (Schäfer und Vincent, Abderhalden und Fr. Müller u. v. A.).

Allein schon Gachtgens, von dem die erste Untersuchung der Cholinwirkung stammt, hat gefunden, dass Cholin erst ein Ansteigen und dann ein Fallen des Blutdrucks bewirke. Grosse Dosen tödten durch Athmungslähmung.

Böhm, der, abgesehen von Salivation bei Katzen, die er am empfindlichsten fand, niemals deutliche Vergiftungserscheinungen sah, beobachtete nach intravenöser Injection von 0,01 bis 0,02 Cholin rasch vorübergehende geringfügige Drucksteigerung. Blutdrucksteigerung, der eine vorübergehende Drucksenkung vorausging, haben Asher und Wood beschrieben, gelegentlich haben sie auch Osborne und Vincent beobachtet.

Formanek[1]), der morphinisirten und curaresirten Hunden 0,04 bis 0,06 Cholin injicirte, fand anfängliche vorübergehende Blutdrucksenkung, dann erheblicheren Anstieg des Blutdrucks unter Verlangsamung der Herzaction, dabei Zunahme der Amplituden der einzelnen Herzschläge. Nach Durchschneidung der Vagi oder nach vorausgegangener Atropinisirung trat keine Pulsverlangsamung auf, auch blieb die anfängliche Drucksenkung dann oft aus. Bei aufeinanderfolgenden Injectionen von Cholin zeigten sich die späteren weniger wirksam als die erste. Die Blutdrucksenkung ist nach Formanek wahrscheinlich, die Pulsbeschleunigung sicher eine primäre Wirkung auf das Herz. Die Pulsverlangsamung beruht auf Reizung der centralen Vagusenden, während die Drucksteigerung durch Reizung des peripheren vasoconstrictorischen Apparates im Splanchnicusgebiet bedingt ist. Modrakowski (1908) hat mit dem frisch hergestellten Kahlbaum'schen Präparat, sowie mit seinem selbst gewonnenen nur blutdrucksteigernde Wirkung erzielt, insofern das Präparat nicht der Zersetzung anheimgefallen war.

Seit dem Erscheinen der Arbeit Modrakowski's liegen noch einige Veröffentlichungen vor, die die Cholinwirkung in sehr widersprechender Weise darstellen. Da sind vor Allem die Arbeiten von Desgrez und Chevalier[2]), die dem Cholin eine ausgesprochene depressorische Wirkung zuschreiben. J. Gautrelet[3]), der zu dem gleichen Resultat gelangte, will sogar einen cholinogenen Apparat von einem chromaffinen unterscheiden.

Busquet und Pachon[4]) berichten, dass das Cholin in geringen Dosen (bis 2 mg pro 1 kg) vorübergehende Drucksenkung erzeuge, während bei grösseren Gaben die pressorische Wirkung anhalte, und zwar länger als die depressorische. Ganz conform lauten die Angaben von J. Parisot[5]), der bei Kaninchen das Cholin (salzsaures Cholin, Poulenc) in Gaben von 8 bis 10 mg pro Kilo nach kurzer Senkung ausgiebige Drucksteigerung

1) Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie. 1902. Vol. X. p. 177.

2) Compt. rend. 1908. Vol. 146. p. 89.

3) Bull. de la soc. de biol. T. 65. p. 173 u. 448. — Compt. rend. 1909. Vol. 148. p. 995.

4) Bull. de la soc. de biol. 1909. T. 67. p. 218.

5) Ibid. T. 67. p. 749.



verursachen sah. Busquet und Pachon[1]) zeigten übrigens, dass sich das Cholin und Adrenalin in ihrer Wirkung summiren und nicht aufheben.

In No. 1 des „Centralblatts für Physiologie“, Bd. XXIV[2]) habe ich eine kurze Mittheilung über die Cholinwirkung bereits veröffentlicht, deren ausführliche Darstellung die vorliegende Arbeit giebt.

Bald nach meiner Mittheilung ist eine Arbeit von Emil Abderhalden und Franz Müller[3]) erschienen, die als die eigentliche Wirkung des Cholins die depressorische Blutdruckwirkung bezeichnen. Sie führen immerhin Beobachtungen an, in welchen — es handelt sich um Thiere mit durchtrennter Medulla — Drucksteigerung eintrat. Später folgte noch eine weitere Mittheilung von Franz Müller, die sich mit der Analyse der Cholinwirkung ausführlich beschäftigt. Auch in dieser wird die primäre Erweiterung der Gefässe betont und nur die Vasoconstriction und Drucksteigerung nach Atropin zugegeben, die als Folge der Lähmung der dilatatorischen Elemente anzusehen ist[4]).

Eigene Untersuchungen.

Mit Untersuchungen über die Wirkung des Cholins habe ich mich bereits 1907/8 beschäftigt, und zwar gleichzeitig mit den bereits veröffentlichten Studien über die Wirkung des Hypophysenextractes[5]). Das reine Cholin, das ich damals durch die Höchster Farbwerke erhielt, erwies sich als nicht haltbar, zeigte eminent toxische und muscarinartige Wirkung, erweiterte das überlebende Gefäss des Rindes und die Pupille des ausgeschnittenen Froschbulbus.

Im Jahre 1909 gelangte ich durch die Freundlichkeit der Höchster Farbwerke in den Besitz eines nach der Methode von Wurtz synthetisch hergestellten salzsauren Cholins. Angesichts der Angaben über die Zersetzlichkeit des Präparates, sowie auf Grund meiner eben erwähnten Erfahrungen mit dem reinen Cholin, habe ich auf die Haltbarkeit des Präparates mein besonderes Augenmerk gerichtet. Ich hatte auch Grund, die Zersetzlichkeit in Erwägung zu ziehen. Allein die Stichproben, die ich mit dem von den Höchster Farbwerken erhaltenen Präparat ausführte, zeigten, dass es als vollkommen haltbar bezeichnet werden musste. Weder das Offenstehenlassen, noch das Auftauchen von Schimmelpilzen, Durchleiten von O, Vermengung mit verdünnter H_2O_2-Lösung, Belichtung usw. hatten einen bestimmten Einfluss auf das Ergebniss meiner

1) Ibid. T. 67. p. 277.

2) Erschienen am 2. April 1910.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 65. S. 420. — Med. Klinik. 1910. No. 22. — Arch. f. Physiol. 1910. Bd. 134.

4) Der Vollständigkeit halber erwähne ich hier, dass inzwischen am internationalen Physiologencongress, anschliessend an eine Mittheilung von Gautrelet (28. Sept. 1910) eine Discussion bezüglich der Cholinwirkung stattgefunden hat, in der ich meine hier vertretenen Anschauungen zum Theil vorgebracht habe.

5) Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien vom 4. December 1908, ferner Wiener med. Wochenschr. Januar 1909.



Experimente. Gewisse Unterschiede in der Wirkung mussten also anderweitig ihre Erklärung finden.

Meine Ausführungen beziehen sich auf 50 Versuche, die ich mit dem synthetischen salzsauren Cholin (Höchst) angestellt habe. Sie betreffen 4 Hunde, 45 Katzen und 1 Kaninchen.

Die kymographischen Versuche sind zum grössten Theil (41) im Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Wiener Universität (Hofrat Paltauf), ein kleiner Theil in meinem Experimentallaboratorium ausgeführt. Ich beziehe mich hier, wo dies nicht ausdrücklich vermerkt ist, auf Beobachtungen an Katzen. An dieser Thierspecies habe ich meine Untersuchungen schon aus dem Grunde fortgeführt, weil sie in der Literatur als für Cholin besonders empfindlich erklärt wurden.

Injicirt habe ich Dosen von 0,005—0,2, auf das Körpergewicht bezogen, 0,0015—0,12 pro Kilo bei den Katzen, 0,005—0,015 bei Hunden.

Das Cholin wirkt ganz verschieden, je nachdem es subcutan oder intravenös applicirt wird.

Ein Kaninchen von 2 kg Gewicht hat wiederholte Gaben von 0,1 bis 0,2 (subcutan) gut vertragen. Die Harnmenge war einmal etwas vermehrt. Bei der grösseren Dose war das Thier einige Stunden nachher etwas hinfällig. Glykosurie trat nicht auf.

Bei einer Katze (2 kg) beobachtete ich nach einer subcutanen Injection von 0,2 eine Viertelstunde Unruhe, Andeutung von Muskelzittern, Speichelfluss, auch Thränen erschienen. Diese Symptome liefen bald ab, und nach einer halben Stunde war das Thier in seiner früheren Verfassung.

Ich habe die Wirkung der subcutanen Injection des Cholins auch am curaresirten Thiere (Katze 5 kg) geprüft und auch an einer Katze (2,7 kg) nach Durchtrennung der Medulla oblongata. In beiden Fällen traten — im ersteren nach 16 Minuten, im zweiten schon nach 3 Minuten — Zuckungen auf. Beim curaresirten Thiere stellte sich nach 16 Minuten eine kurz vorübergehende Drucksteigerung von 84 auf 124 mm ein, bei der anderen Katze nach 11 Minuten von 76 auf 100 mm.

Die Hunde wurden in Chloroformnarkose, die Katzen in Aethernarkose tracheotomirt, dann curaresirt oder die Oblongata durchtrennt. In einigen Fällen wurde das Rückenmark zerstört. In der Regel wurden von vornherein die Halsvagi durchtrennt, der Blutdruck aus der Carotis registrirt. Die intravenösen Injectionen erfolgten in die Vena jugularis externa.

Meine Blutdruckversuche ergaben, dass das Cholin bei intravenöser Einbringung in der Regel eine kurze Depression erzeugt, die von einer oft beträchtlichen Drucksteigerung gefolgt wird.

Es zeigte sich bald, dass das Ergebniss von einer Reihe von Bedingungen abhängig ist, vor Allem von ganz individuellen des Thieres, dann von der Grösse der Einzelgabe und schliesslich von Versuchsbedingungen, unter denen sich die Narkose, der Zustand des Thieres als die wichtigsten erwiesen. Dass individuelle Momente bei der Cholinwirkung ausschlaggebend sind, zeigt ein an 2 Hunden ausgeführter Parallelversuch. Obwohl dieselbe Lösung unter ganz genau eingehaltenen

gleichen Bedingungen zur Anwendung gelangte, hatte das eine Thier — bei durchtrennten Halsvagis — starke und anhaltende Vagusreizungserscheinungen, während diese beim anderen Thiere kaum angedeutet waren.

Bezüglich der Herzwirkung fand ich, dass sie auch bei der Katze eine sehr wechselnde ist. In den meisten Fällen tritt bei mittleren Dosen Pulsverlangsamung auf, weniger häufig kommt es zu ausgeprägten Vaguspulsen — trotzdem aber, namentlich bei Hunden, zur Drucksteigerung. Die Vagusreizung ist nach gewissen Curaresorten sehr ausgeprägt. Bei einer Curareart kam es (bei Katzen) immer zu muscarinartiger Wirkung. In 3 Versuchen habe ich mit dem Rothberger'schen Onkometer das Herzvolumen registrirt. Aus diesen Versuchen ist wohl hervorgegangen, dass die Vaguserscheinungen directe Herzwirkungen sind und durch Atropin beseitigt werden. Ueber die Genese der Depression geben sie im Uebrigen keinen Aufschluss. Es liegen von anderer Seite Versuche vor (Abderhalden und Müller), die für periphere Dilatation sprechen. Diese Versuche habe ich nicht wiederholt.

Trotz genügender Atropingaben fällt die Depression nicht immer ganz weg und es kommt mitunter nur zu ganz geringer Drucksteigerung (vergl. Vers. 25. 11. 1909), so dass ich an dem zum Theil peripheren Ursprung der Depression nicht zweifeln kann.

Der Eintritt der Depression und deren Verlauf ist, sowie überhaupt die Gestaltung der Blutdruckwirkung, von der Narkose abhängig.

Nach starken und anhaltenden Aethernarkosen (vergl. Versuch vom 17. 5. 1910), sowie nach Curare tritt bei Katzen die depressorische Wirkung stark hervor und die pressorische kommt mitunter wenig oder auch überhaupt nicht zu Stande. Doch muss ich hinzufügen, dass es hinsichtlich des Curare auf dessen Qualität ankommt. In letzter Zeit habe ich Curaresorten probirt, bei deren Anwendung ein pressorischer Effect ohne Atropin überhaupt nicht erzielt werden konnte[1]). In diesem Falle war auch meist starke Vagusreizung da.

Mitunter gelingt es, durch entsprechendes Zuwarten nach der Curaregabe einen pressorischen Effect zu erzielen.

Wirkt das Cholin nicht pressorisch, so wirken auch nach grossen Dosen Cholin Adreninpräparate in kleinen Mengen, wenn auch nicht immer wie beim normalen Thiere, ganz deutlich drucksteigernd.

Bezüglich des Einflusses der Einzelgaben habe ich gefunden, dass die kleinste eben wirksame Dosis, die bei den verschiedenen Thieren sehr verschieden hoch liegt, ceteris paribus vorwiegend depressorisch wirkt und der pressorische Effect nur gering ist. Bei Wiederholung der gleichen Gabe tritt meist eine Abschwächung ein, nach einer Reihe von Injectionen fehlt oft jede Wirkung. Die schönsten pressorischen Effecte mit in der Regel nur geringen initialen Depressionen sind nach relativ kleinen Dosen bei gut erhaltenen Thieren nach Durchtrennung der Medulla oblongata zu beobachten (s. Beispiele in den Versuchsprotokollen vom 11. 1. 1910, 26. 1. 1910 etc.).

Injicirt man bei einem solchen Thiere, nachdem die pressorische

1) Vergl. Modrakowski, Arch. f. Phys. Bd. 233.



Reaction festgestellt wurde, Curare, so bleibt nach einer daraufhin folgenden Cholingabe der pressorische Effect aus, oder er wird auf ein Minimum reducirt (vergl. 17. 2. 1910), selbst wenn die Dosis erhöht wurde.

Die Drucksteigerung erfolgt bei durchtrennter Oblongata — also bei geringer Narkosewirkung — meist sehr rasch. Die Curve wird steil, ähnlich wie nach Adreninpräparaten. Die Drucksteigerung tritt auch nach Durchtrennung der Splanchnici und Entfernung des Rückenmarks ein und ist sonach, wie schon Formanek festgestellt hat, jedenfalls durch periphere Wirkung bedingt (Versuch 26. 1. 1910, 16. 2. 1910 u. A.)

Die Annahme von Fr. Müller, dass die Drucksteigerung durch Krampfreizung hervorgerufen werde, muss ich auf Grund von zahlreichen Beobachtungen, in denen jede Muskelbewegung fehlte, als unhaltbar bezeichnen (vergl. die diesbezüglichen Hinweise in den Versuchsprotokollen).

An curaresirten Thieren ist ferner Folgendes zu beobachten: Eine gewisse Dosis des Cholins, dessen Höhe von dem betreffenden Curarepräparat abhängt, sowie von seiner Dosirung, hebt die Curarewirkung sofort auf; gewöhnlich genügen 0,02. Bei grösseren Dosen kommt es vor, dass das Thier schon während der Injection Beissbewegungen macht (Vers. vom 25. 11. 1909). Die spontane Athmung, die nun einsetzt, ist eine stark beschleunigte; sie ist von Muskelzittern, oft auch von klonischen Krämpfen begleitet, sowie von starkem Speichel- und Thränenfluss.

Die Aufhebung der Curarewirkung tritt hier noch rascher ein als beim Physostigmin, dessen diesbezügliche Wirkung ich 1900 entdeckt habe[1]).

Die physostigminähnliche Wirkung des Cholins heben auch E. Abderhalden und Fr. Müller hervor. Allein der Effect ist beim Cholin nicht nachhaltig. Das Thier athmet wohl einige Zeit spontan fort. In der Regel versiegt aber die Athmung nach einigen Minuten und das Thier muss wieder künstlich geathmet werden. Wird die Cholingabe wiederholt, so tritt neuerdings beschleunigte spontane Athmung auf, und es wiederholt sich der gleiche Vorgang (vergl. Versuch vom 19. 11. 1909).

Ob es überhaupt gelingt, ein Thier durch Cholin wie durch das Physostigmin[2]) definitiv zu erhalten, habe ich nicht weiter untersucht.

Die merkwürdige Erscheinung von Seiten der Athmung erklärt sich durch folgenden Versuch: Injicirt man die gleich grosse Dosis (etwa 0,01—0,02) einer ätherisirten Katze, so treten Krämpfe und die gleiche beschleunigte Athmung auf, der bald eine Athmungslähmung folgt. Wird rechtzeitig künstliche Athmung eingeleitet, so kann Spontanathmung wieder eintreten; ohne artefícielle Respiration geht das Thier zu Grunde.

Eine weitere erwähnenswerthe Erscheinung ist, dass unter dieser wiederbelebenden Wirkung des Cholins beim curaresirten Thiere die Sehnenreflexe wieder auftreten, während der Cornealreflex oft nicht zurückkehrt.

1) Vergl. Pal, Physostigmin, ein Gegengift des Curare. Centralbl. f. Physiol. Wien 1900. August.

2) Vergl. auch Rothberger, Arch. f. Physiol. 1901.



Das Cholin ist, nach meinen Versuchen zu schliessen, ein Krampfgift, das auch die spinalen Centren reizt, wie aus den Krampfzuständen bei durchtrennter Oblongata, aber erhaltenem Rückenmark hervorgeht. Zu diesem Effect bedarf es aber grösserer Dosen. Kleine Dosen, intravenös injicirt oder auch in die Carotis centralwärts injicirt, erzeugen ganz geringe motorische Effecte. Uebrigens rufen geringe Dosen, in die Carotis injicirt, eine ganz analoge Druckcurve hervor wie bei intravenöser Injection, nur mit längerer Latenz.

Sehr charakteristisch für das Cholin ist jedenfalls auch die Wirkung auf die Thränen- und Speichelsecretion, die sofort nach der Injection eintritt, ebenso bei curaresirten Thieren wie auch nach Zerstörung der Oblongata. Es erzeugt auch reichliche Ausscheidung in die Trachea und Bronchien, die an dem lauten Rasseln (Lungenödem?) kenntlich sind, Erscheinungen, die durch Atropin beseitigt werden.

Nach Modrakowski soll dem richtigen Cholin diese Secretionswirkung fehlen. Das habe ich nicht gefunden.

Hinsichtlich der Darmwirkung kann ich nur Folgendes feststellen: Das Cholin steigert die Darmbewegung nicht. Es verhält sich die Sache hier wie beim Adrenalin. Während der Contraction der Baucheingeweide-Gefässe sistiren die Pendelbewegungen und erweitert sich der Darm. Wir beobachten hier Erscheinungen, wie ich sie am Darm unter der Adrenalinwirkung seinerzeit beschrieben habe. Ich habe diese Wirkung als den Effect der arteriellen Gefässcontraction aufgefasst und in diesem Sinne auch andere Substanzen zur Begründung dieser Auffassung herangezogen. R. Magnus hat in seinem Versuch am ausgeschnittenen Darm gezeigt, dass speciell bezüglich des Adrenalins oder Suprarenins directe Wirkungen auf Hemmungsnerven in Betracht kommen. Da ich erst vor Kurzem über dieses Thema eine Mittheilung gemacht habe, verweise ich hier auf diese[1]).

Nach Ablauf der Gefässcontraction (pressorischen Blutdruckerscheinungen) treten die Pendelbewegungen wieder lebhaft zu Tage. Es ist möglich, dass sich der Darm in diesem Zeitpunkt lebhaft bewegt. Lohmann und ebenso Abderhalden und Fr. Müller fanden an dem nach Magnus hergestellten plexushaltigen Darmpräparat eine Erhöhung des Tonus. Ich habe diesen Versuch bisher nicht wiederholt. Es steht dies an und für sich nicht in Widerspruch zu meinen Beobachtungen, die sich auf eine ganz andere Versuchsanordnung und auf pressorische Druckwirkungen beziehen. Es ist dies nach meiner Ansicht nicht ein primärer, sondern ein secundärer Effect.

Auch betreffs der Harnausscheidung konnte ich nur in ähnlicher Weise wie am Darm höchstens eine Nachwirkung, keine unmittelbare Wirkung auf die Harnsecretion feststellen.

Ebenso scheint mir die Secretion des Pankreassaftes nicht unmittelbar beeinflusst. Ich habe sie nur einmal geprüft, konnte aber keine directe Wirkung feststellen. Es geht übrigens aus den Protokollen von Modra-

1) Pal, Gefässkrampf und Darmbewegung. Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 39.



kowski hervor, dass die Speichelabsonderung unmittelbar gesteigert wird, während es sich bei der Pankreassecretion um eine Spätwirkung handelt.

II. Ueber die Wirkung des Neurin.

Auch hier will ich von der Erörterung der Frage, inwieweit dem Neurin eine physiologische bzw. pathologisch-physiologische Bedeutung im Organismus zukommt, absehen. Das synthetisch dargestellte Präparat verdanke ich gleichfalls den Höchster Farbwerken.

Untersuchungen über die Wirkung des Neurins liegen von Formanek, Halliburton und von Lohmann vor.

Nach Formanek[1]) wirkt das Neurin auf den Hund (Narkose: Morphin, dann Curare) stark drucksteigernd durch Einwirkung auf die Vasoconstrictoren, und zwar wirkt es sowohl central als auch peripher. Grosse Dosen erniedrigen den Blutdruck wahrscheinlich durch Einwirkung auf das Herz. Injicirt wurde von einer 4 proc. Neurinchloridlösung 1—5 ccm.

Aus dem Bericht von W. D. Halliburton (Ergebnisse der Physiologie. 1905. Bd. 4. S. 67) ist zu entnehmen, dass er das Neurin viel giftiger findet als das Cholin, dass es das Herz afficirt, eher eine Constriction als Erweiterung der peripheren Gefässe hervorruft, die Athembewegungen stimulirt und dann lähmt und eine curareähnliche Wirkung auf den willkürlichen Muskel ausübt. Eine abgebildete Curve zeigt eine Depression, die in Drucksteigerung übergeht (Katze, Injection von 2,5 ccm einer 0,1 proc. Lösung).

Lohmann[2]) hat aus der Rinde der Nebenniere eine drucksteigernd wirkende Substanz hergestellt, die er auf Grund chemischer Analyse als Neurin erkannt hat. Die von Lohmann abgebildete Drucksteigerung nach Injection von 0,02 der Substanz ist wohl sehr gering.

Es werden sonach dem Neurin fast ausschliesslich vasoconstrictorische Eigenschaften zugeschrieben.

Ich habe 26 Versuche an Katzen ausgeführt. Mehrere von diesen waren mit Cholinversuchen combinirt. Nach meiner Beobachtung besteht manche Aehnlichkeit in der Wirkung zwischen dem Cholin und dem Neurin. Vor Allem schon in der Beziehung, dass die Wirkung des Neurin gleichfalls eine oft ungleiche ist und der Effect von ganz individuellen Momenten nebst den Versuchsbedingungen abhängig ist. Bei subcutaner Anwendung tritt neben Speichel- und Thränenfluss, Erregungserscheinungen eine ausgeprägte Drucksteigerung auf, die später von anhaltenden Druckschwankungen gefolgt ist. Bei intravenöser Einbringung wirkt das Neurin in der Regel pressorisch. Dieser drucksteigernden Wirkung geht aber oft eine kurze depressorische Phase voraus, wie beim Cholin. Pulsverlangsamung, auch Vaguspulse bei durchtrennten Vagis kommen vor — ohne die Drucksteigerung hintanzuhalten. Auch hier habe ich nach langer Aethernarkose, ferner bei einer Curaresorte gesehen, dass dasselbe Neurin, das bei Verwendung eines anderen Curare oder namentlich nach

1) Formanek, Arch. internat. de pharm.-dyn. et de thérapie. 1902. T. 10. p. 273.

2) Lohmann, Arch. f. Physiol. 1909.



Durchschneidung der Oblongata stark pressorischen Effect hatte, eine muscarinartige Wirkung zeigte, die erst durch grosse Dosen Atropin beseitigt werden konnte.

Bei Verwendung ganz kleiner Dosen ergab sich eine wesentliche Differenz, indem bei einzelnen Thieren die kleinsten Gaben, wie z. B. 0,000 001 schon drucksteigernd wirkten, während bei anderen die gleiche Dosis nur eine ausgeprägte Depression brachte. Ich lege zur Illustration hier einige Curven bei.

Bei manchen, insbesondere nicht narkotisirten Thieren (Oblongata-Durchtrennung) wirkten 0,00005 wie Adrenin, bei anderen wie Cholin.

Die Wirkung auf den Gefässapparat ist jedenfalls auch hier eine periphere, da auch nach Ausschaltung der vasomotorischen Centren (Durchschneidung der Splanchnici, Zerstörung des Rückenmarks) der pressorische Effect eintritt.

Hinsichtlich der Herzwirkung gilt auch für das Neurin dasselbe wie für das Cholin.

Das Neurin wirkt auf die motorischen Centren erregend, aber auch auf die peripheren Enden der motorischen Nerven. Es hebt in gleicher Weise wie das Cholin die Curarewirkung vorübergehend auf. Nur sind hierzu kleinere Dosen ausreichend. Meist wirkt 0,001, oft schon eine weit geringere Gabe ganz ausgiebig. Auch hier hebt die Athmungslähmung die Spontanathmung bald auf.

Das Neurin stellt den Dünndarm auf der Höhe seiner pressorischen Wirkung diastolisch still unter Sistirung der Pendelbewegungen, ebenso wie das Adrenalin[1]). Nach Abschluss der Hemmung folgen lebhaftere Bewegungserscheinungen.

Das Neurin erweitert nicht die Pupille des enucleirten Froschauges. Auch auf die Thränen- und Speicheldrüsen wirkt das Neurin wie das Cholin. Eine directe Einwirkung auf die Harnsecretion habe ich auch hier nicht constatiren können.

Zusammenfassung.

I.

Das synthetisch dargestellte salzsaure Cholin (Höchst) ist ein haltbares Product und wirkt dennoch ungleich. Es wirkt, intravenös in die Blutbahn gebracht, depressorisch und pressorisch. Nach protrahirter Aethernarkose, nach Verwendung gewisser Curaresorten kann der pressorische Effect ausbleiben. Bei wenig narkotisirten Thieren, wie nach Durchtrennung der Oblongata prädominirt die pressorische Blutdruckwirkung.

Das Cholin wirkt auch erregend auf die Vagusenden im Herzen, jedoch ceteris paribus ganz inconstant, so dass individuelle Reaction des Thieres als maassgebend angenommen werden muss.

Das Cholin wirkt erregend auf die motorischen Centren des Gehirns und des Rückenmarkes und löst clonische Krämpfe aus. Es wirkt auch

1) Pal, Gefässkrampf und Darmbewegung. Wiener med. Wochenschr. 1910. No. 39.



erregend auf die motorischen Endapparate in den Muskeln und hebt die Curarewirkung auf. Die wiederbelebende Wirkung des Curare ist jedoch nur eine vorübergehende, weil zwar Spontanathmung eintritt, diese aber durch Lähmung des Athmungscentrums aufgehoben wird. Die Lähmung ist bei kleineren Gaben eine vorübergehende, sie kann durch künstliche Athmung überwunden werden.

Das Cholin erregt die Secretion der Thränen- und der Speicheldrüsen durch periphere directe Einwirkung.

Die Wirkung auf die Harnsecretion und wahrscheinlich auch auf die Pankreassecretion ist nur eine indirecte. Ebenso wird der Darm durch die Kreislaufsvorgänge indirect beeinflusst. Die Steigerung der Darmbewegung steht jedenfalls mit diesen in Zusammenhang.

Bei subcutaner Anwendung wirkt dieses haltbare salzsaure Cholin wenig giftig.

II.

Das salzsaure Neurin wirkt (bei Katzen) in vieler Beziehung ganz ähnlich dem Cholin (s. oben), nur ist seine Wirkung (intravenös) eine mächtigere und namentlich hinsichtlich der Gefässwirkung vorherrschend pressorisch, die mitunter schon in Dosen von unter 0,0001 stark zu Tage tritt. Es hebt die Curarewirkung vorübergehend auf.

Die muscarinartige Wirkung auf das Herz ist eine inconstante und von den Versuchsbedingungen, wie beim Cholin, abhängig.

Sehr kleine Gaben machen (intravenös) oft geringe Depression, ohne nachfolgende besondere Drucksteigerung; bei grösseren ist die Depression eine kurz vorübergehende.

Subcutan wirkt es drucksteigernd mit nachfolgenden fortlaufenden Schwankungen.

Zur Illustration der angeführten Beobachtungsergebnisse schliesse ich eine Auswahl von Protokollen (zwölf) an.

Versuchsprotokolle.

Versuch: 19. 11. 1909.

Katze, 1,4 kg. Beginn 6 Uhr 10 Min. abends. Curare (1 Spr.). Vagi durchtrennt. Tief curaresirt. Bei Athmungsaussetzung keine Krämpfe.

6 Uhr 23 Min. 0,1 Chol. synth. Das Thier zuckt. Blutdr.: 42 : 37 : 38mm. — 6 Uhr 25 Min. Athmung ausgesetzt — Zuckungen. — 6 Uhr 28 Min. 0,1 Ch. s. Thier unruhig, zeigt Speichelfluss, athmet spontan. Künstliche Athmung ausgesetzt. Druck sinkt vorübergehend ein wenig. Kein Cornealreflex. — 6 Uhr 35 Min. muss wieder künstlich geathmet werden. — 6 Uhr 42 Min. 0,2 Ch. s. Athmet wieder einige Minuten spontan. Keine Blutdruckwirkung.

Résumé: Nach tiefer Curaresirung Cholin nur von depressorischer Wirkung obwohl Zuckungen auftreten. Wiederholtes Eintreten der Spontanathmung nach der Cholininjection.

Versuch: 25. 11. 1909.

Katze, 2,9 kg. Beginn 5 Uhr 45 Min. Curare. Vagi durchtrennt. Tief curaresirt.

5 Uhr 0,2 Ch. s. intravenös. Das Thier beisst während der Einspritzung (2 ccm), Krämpfe, athmet spontan. Cornealreflex nicht nachweisbar. Starker Speichelfluss, Trachealrasseln. Blutdruck 72 : 60 : 86, vorübergehend Andeutung von Vaguspulsen.

Athmung ausgesetzt, da die spontane Athmung genügt. — 5 Uhr 21 Min. 0,005 Atropin. — 5 Uhr 32 Min. 0,1 Ch. s. intravenös. Blutdruck: 70 : 65 : 79 : 75, dann ziemlich steiler Anstieg auf 176 mm. Athmet ausgiebig spontan. — 5 Uhr 35 Min. Athmung seltener. — 5 Uhr 37 Min. Spontane Athmung hat aufgehört. — 5 Uhr 38 Min. 0,1 Ch. s. Geringe träge Blutdruckwirkung (32 : 40 : 24 : 46 mm). Athmet eine kurze Zeit lang wieder spontan, dann Exitus.

Résumé: Tief curaresirtes Thier erwacht noch während der Injection mit Krämpfen, trotzdem kaum merklicher Anstieg. Einige Zeit anhaltende Spontanathmung. Nach Atropin die initiale Depression nicht ganz geschwunden. Starke Drucksteigerung. Nach einer weiteren gleichstarken Dosis Cholin ausgesprochene Depression.

Versuch: 11. 1. 1910.

Katze, 3,3 kg. Beginn des Versuches 5 Uhr 50 Min. Medulla oblongata durchtrennt. Ballonschreibung aus dem Dünndarm.

6 Uhr 45 Min. 0,1 Ch. s. intravenös. Blutdruck 62 : 56 : 42, rascher Anstieg auf 212 mm. Auf der Höhe des Blutdruckes sistiren die Pendelwellen des Darmes, der Darm wird weiter. Thränenfluss, Speichelfluss, Lungenödem. — 6 Uhr 53 Min. leichte Krämpfe in den Extremitäten. — 6 Uhr 57 Min. 0,05 Ch. s. intravenös. Blutdruck 41 : 43 : 36, steiler Anstieg auf 198 mm. Darmwellen wie bei der vorigen Injection. — 7 Uhr 10 Min. 0,004 Morphin. hydrochlor. Pendelwellen werden unter mässiger Contraction des Darmes wesentlich grösser. — 7 Uhr 13 Min. 0,025 Ch. s. Blutdruck 37 : 45 : 40, rascher Anstieg auf 144 mm. Während des hohen Druckes sistiren die Pendelwellen unter Erweiterung des Darmlumens. — 7 Uhr 17 Min. 0,01 Ch. s. Blutdruck 34 : 70 mm. Während der Drucksteigerung versiegen die Darmwellen.

Obduction: Medulla oblongata zerstört.

Résumé: Nach Durchtrennung der Medulla oblongata wirkt Cholin lebhaft drucksteigernd. Krampferscheinungen folgen erst. Während der Drucksteigerung ruhen die Pendelwellen des Dünndarmes.

Versuch: 25. 1. 1910.

Katze, 2,7 kg. Medulla oblongata durchtrennt. Vagi durchschnitten. Künstliche Athmung. Beginn des Versuches 5 Uhr 50 Min.

6 Uhr 4 Min. 0,2 Ch. s. subcutan (= 2,0 der 10 proc. Lösung) in die Thoraxhaut injicirt. — 6 Uhr 10 Min. leichte Zuckungen in den Hinterbeinen. — 6 Uhr 13 Min. Zuckungen in den oberen Extremitäten. — 6 Uhr 17 Min. Krampfanfall in allen Extremitäten. — 6 Uhr 28 Min. Krämpfe mit Druckanstieg von 76 : 100 mm, kein Speichelfluss bemerkbar. — 6 Uhr 30 Min. 0,008 Ch. s. intravenös. — 6 Uhr $30^1/_2$ Min. allgemeine Krämpfe mit nachfolgendem fibrillärem Zucken. Thränen- und Speichelfluss. Blutdruck 76 : 56 : 87 mm. — 6 Uhr 35 Min. 0,02 Ch. s. intravenös. Sofort allgemeine Krämpfe. Blutdruck 64 : 74 : 58 : 212 mm. Thränen- und Speichelfluss zugenommen. — 6 Uhr 39—40 Min. Athmung ausgesetzt, Krämpfe geringer, doch anhaltend. — 6 Uhr 42 Min. 0,02 Ch. s. intravenös. Blutdr. 66 : 82 : 66 : 200 mm. Krämpfe gesteigert. — 6 Uhr 51 Min. 0,002 Atropin. — 6 Uhr 53 Min. 0,02 Ch. s. intravenös. Vorübergehend Zuckungen. Blutdruck 56 : 62 : 40 : 112 mm. — 6 Uhr 57 Min. 0,002 Atropin. — 6 Uhr 59 Min. 0,05 Ch. s. intravenös. Zuckungen. Blutdruck 41 : 51 : 68 : 88 mm. — 7 Uhr 2 Min. Athmung ausgesetzt.

Obduction: Medulla oblongata, auch das oberste Halsmark zerstört.

Résumé: Dieser Versuch zeigt die Wirkung der subcutanen Injection bei durchtrennter Oblongata, dann starke Drucksteigerung bei intravenöser Injection. Nach Atropin steigert sich die Wirkung nicht.



Versuch: 26. 1. 1910.

Katze, 3,7 kg. Beginn 5 Uhr 40 Min. Medulla oblongata durchtrennt. Vagi durchschnitten. Zuckungen im rechten Bein.

5 Uhr 53 Min. 0,01 Cholin hydrochl. intravenös. Blutdruck 90 : 80 : 140 mm, geringe Krämpfe, Speichel- und Thränenfluss. — 6 Uhr beide Splanchnici im Thorax durchtrennt. — 6 Uhr 10 Min. 0,03 Ch. hydrochl. intravenös. Blutdruck 33 : 31 : 236 mm. Zuckung im r. Bein. — 6 Uhr 16 Min. 0,03 Cholin. hydrochl. intravenös. Blutdruck 56 : 59 : 55 : 212 mm. — 6 Uhr 24 Min. 0,03 Cholin. hydrochl. intravenös. Blutdruck 54 : 56 : 52 : 188 mm. — 6 Uhr 34 Min. 0,4 Arterenol 1 pm. Blutdruck 52 : 252 mm.

Obduction: Oblongata bis auf einen seitlichen Faden durchtrennt.

Résumé: Starke, pressorische Wirkung mit minimalster Depression nach Durchtrennung der Oblongata und beider Splanchnici.

Versuch: 8. 2. 1910.

Katze, 2,5 kg. Beginn 6 Uhr 15 Min. abends. Curare ($^3/_4$ Spr.). Vagi durchtrennt. In die linke Carotis cardialwärts zur Registrirung, cerebralwärts zur Injection eingebunden.

6 Uhr 32 Min. 0,0075 Ch. s. in die l. Carotis cerebralwärts, Thränen- und Speichelsecretion. Blutdr. 97 : 88, allmählich aufsteigend bis 96. Keine Krämpfe. — 6 Uhr 36 Min. physiol. Kochsalzlösung in die Carotis nachgespritzt (1,0). Blutdruck 96 : 82 : 94. — 6 Uhr 39 Min. 0,0075 Ch. s. intravenös. Blutdr. 96 : 102 : 78 : 102, sehr träger Anstieg. — 6 Uhr 42 Min. 0,05 Ch. s. intravenös. Das Thier beisst schon während der Einspritzung, hat bald Cornealreflex, athmet sofort spontan, hat reichlichen Thränen- und Speichelfluss. Blutdruck 96 : 102 : 74 : 112. Athmung ausgesetzt, athmet spontan. — 6 Uhr 50 Min. 0,05 Ch. s. in die l. Carotis centralwärts injicirt. Pupille wird enger. Blutdruck 96 : 100 : 80 : 93 mm. — 6 Uhr 55 Min. 0,1 Ch. s. intravenös. Athmet stärker, bewegt sich lebhaft. Blutdr. 80 : 90 : 76 : 102 mm. — 6 Uhr 58 Min. Athmet ausgiebig. Cornealreflex lebhaft. Blase mässig gefüllt. — 7 Uhr 0,04 Ch. s. in die linke Carotis. Pupille wird enger. Schnappt bei Berührung der Lippen. Reagirt auf Kneifen. Auf Blutdruck ohne Einfluss. — 7 Uhr 5 Min. 0,1 Ch. s. intravenös. Keine Drucksteigerung. Das Thier will sich losreissen. Sehr reichlicher Speichel- und Thränenfluss, auch Nasenschleim wird sichtbar. — 7 Uhr 8 Min. 0,1 Ch. s. in die Carotis. Schweifkrämpfe, hat Reflexe. — 7 Uhr 14 Min. $^1/_2$ Spritze Curare. — 7 Uhr 19 Min. Beide Splanchnici im Thorax durchtrennt. 0,1 Ch. s. intravenös. Kein Einfluss auf den Blutdruck. Das Thier reagirt wieder. — 7 Uhr 25 Min. 0,1 1 prom. Arterenol. Blutdruck 42 : 180 mm.

Résumé: Der Versuch illustrirt die Wirkung am curaresirten Thier bei Injection in die Carotis (cerebral) und intravenöser Anwendung.

Versuch: 16. 2. 1910.

Katze, 2,2 kg. Beginn 5 Uhr 35 Min. Aethernarkose. Medulla oblongata durchtrennt. Rückenmark ausgebohrt, davon 22 cm entfernt.

6 Uhr 10 Min. Beginn der Blutdruckschreibung. Leichte Zuckung in der rechten Pfote. — 6 Uhr 11 Min. 0,05 Ch. s. intravenös injicirt. Reichlicher Thränen- und Speichelfluss. Blutdruck 44 : 47 : 43 mm, dann rascher Anstieg auf 136 mm. — 6 Uhr 16 Min. 0,02 Ch. s. intravenös. Blutdruck 46 : 70 mm. — 6 Uhr 20 Min. 0,1 Ch. s. intravenös. Blutdruck 48 : 50 : 48 : 114 mm, rascher Anstieg. — 6 Uhr 25 Min. 0,2 der 1 proc. Arterenollösung. Blutdruck 46 : 118 mm. — 6 Uhr 30 Min. 0,5 derselben Lösung. Blutdruck 52 : 184 mm. — 6 Uhr 34 Min. 0,1 Ch. s. Blutdruck 52 : 56 : 51 : 63 mm.

Obduction: Medulla oblongata durchtrennt. Halsmark zerquetscht. Das Brust- und Lendenmark entfernt.

Versuch: 17. 2. 1910.

Katze, 3,0 kg. Beginn 5 Uhr 45 Min. Medulla oblongata durchtrennt. Thorax eröffnet. Herz im Rothberger'schen Plethysmographen.

6 Uhr 13 Min. 0,05 Ch. s. intravenös. Speichel- und Thränenfluss. Vaguspulse — Herzcurve entsprechend — Schlagvolumen erhöht. Blutdruck 58 : 64 : 50 : 198 mm. — 6 Uhr 16 Min. Atropin 0,002. — 6 Uhr 18 Min. 0,05 Ch. s. Blutdruck 64 : 67 : 62 : 138 mm. — 6 Uhr 22 Min. 0,1 Ch. s. Blutdruck 50 : 168 mm. — 6 Uhr 25 Min. Curare ($^3/_4$ Spritze). — 6 Uhr 30 Min. 0,1 Ch. s. Blutdruck 64 : 34 mm. — 6 Uhr 33 Min. 0,2 Arterenol. Blutdruck 46 : 114 mm. — 6 Uhr 37 Min. 0,25 Arterenol. Blutdruck 50 : 150 mm. — 6 Uhr 44 Min. 0,1 Ch. s. ohne Wirkung auf den Blutdruck. Erstickung ohne Krämpfe.

Obductionsbefund: Medulla oblongata vollkommen durchtrennt, theilweise zerstört.

Diese Katze wurde drei Wochen vorher aus der Aethernarkose durch Physostigmin wieder belebt.

Résumé: Nach Durchtrennung der Oblongata steigert Atropin nicht den Effect. Curareinjection hebt die pressorische Wirkung auf.

Versuch 17. 5. 1910.

Beginn 5 Uhr 30 Min. Katze, 2,5 kg. Aethernarkose. Vagi durchtrennt.

5 Uhr 50 Min. 0,0025 Cholin. hydrochl. intravenös. Blutdr. 144 : 128 : 140 mm. — 5 Uhr 56 Min. 0,005 Ch. h. 128 : 106 : 127 mm. — 6 Uhr Curare (0,4). — 6 Uhr 6 Min. 0,01 Ch. h. Blutdruck 40 : 44 : 43 : 55 mm.

Résumé: In anhaltender Aethernarkose wirkte hier das Cholin depressorisch.

Versuch: 6. 6. 1910.

Katze, 3,5 kg. Beginn 5 Uhr 45 Min. Tiefe Aethernarkose bis Athmungsstillstand. Vagi intact. Blase voll, nicht ausdrückbar.

6 Uhr 3 Min. Curare. — 6 Uhr 5 Min. 0,01 Neurin. hydrochl. Blutdr. 118 : 128 mm. Spontane Blasenentleerung. — 6 Uhr 9 Min. 1 Spritze Curare. — 6 Uhr 14 Min. 0,01 Neurin. hydrochl. Blutdruck 100 : 214 mm. — 6 Uhr 19 Min. 0,005 Neurin. hydrochl. Blutdruck 88 : 86 : 176 mm. — 6 Uhr 23 Min. 0,003 Cholin hydrochl. Blutdruck 84 : 74 : 78 mm. — 6 Uhr 27 Min. 0,01 Cholin. hydrochl. Blutdruck 72 : 66 : : 78 mm (ganz allmählicher Anstieg). — 6 Uhr 30 Min. 0,005 Atropin. — 6 Uhr 32 Min. 0,01 Cholin. hydrochl. Blutdruck 108 : 112 : 108 : 122 mm, später Zuckungen. Das Thier hat Reflexe. — 6 Uhr $36^1/_2$ Min. 0,01 Neurin. hydrochl.; steiler Druckanstieg von 92 : 258 mm. Das Tier macht Athmungsbewegungen mit dem Mund, athmet jedoch nicht spontan. Das Zwerchfell steht. — 6 Uhr 48 Min. 0,01 N. hydrochl. Blutdruck 70 : 252 mm, wie oben.

Résumé: Dieser Versuch zeigt die Neurinwirkung, die auch nach Curare eine pressorische ist, während Cholin depressorisch wirkt und auch nach Atropin nur geringe Drucksteigerung hervorruft.

Versuch: 15. 7. 1910.

Katze, 3 kg. Beginn 6 Uhr 5 Min. Leicht curaresirt ($^1/_2$ Spritze). Vagi durchtrennt.

6 Uhr 33 Min. Curare (0,3) nachinjicirt. — 6 Uhr 35 Min. 0,1 Neurin. hydrochl. in 1,0 Kochsalzlösung subcutan. Blutdruck 110 mm, — 6 Uhr 40 Min. auf 176 mm ganz allmählich angestiegen, — 6 Uhr 49 Min. 58 mm. — 6 Uhr 50 Min. 0,0012 N. hydrochl. intravenös. Blutdruck 58 : 136 mm. — 6 Uhr 55 Min. 0,0006 Neurin. hydrochl. Blutdruck 86 : 81 : 128 mm.



Versuch: 19. 7. 1910.

Katze, 3,5 kg. Beginn 5 Uhr 40 Min. Vagi durchtrennt. Neue Curarelösung.

6 Uhr 2 Min. 0,000001 Neurin. hydrochl. intravenös ohne Effect. — 6 Uhr 5 Min. 0,000001 Neurin hydrochl. Blutdr. 100 : 102 mm. — 6 Uhr 7 Min. 0,000001 Neurin hydrochl. Blutdruck 98 : 102 mm. — 6 Uhr 12 Min. 0,000005 Neurin. hydrochl. Blutdruck 96 : $93^1/_2$: 97 mm. — 6 Uhr 14 Min. 0,00001 Neurin. hydrochl. Blutdruck 92 : 96 mm. — 6 Uhr 17 Min. 0,00001 Neurin. hydrochl. Blutdruck 92 : 88 : 98 mm. Thier reagirt. — 6 Uhr 20 Min. 0,00005 Neurin. hydrochl. Blutdruck 90 : 98 mm. Thier wach. — 6 Uhr 23 Min. 0,0001 Neurin. hydrochl. Blutdruck 98 : 116 mm. Thier wach, athmet spontan.

Résumé: Der Versuch zeigt die Aufhebung der Curarewirkung durch minimale Mengen von Neurin.

XIII.

Aus der medicinischen Klinik zu Basel.

Experimente über Arhythmia perpetua.

Von

Dr. **Ernst Magnus-Alsleben,**

Privatdocent und Assistent der Klinik.

(Hierzu Tafel VI.)

Die Arhythmia perpetua hat im Gegensatz zu anderen Arhythmien bekanntlich die Eigenthümlichkeit, dass man in der Venenpulscurve meistens keine Zeichen einer Vorhofsthätigkeit findet. Dieser Thatsache haben alle Erklärungsversuche Rechnung tragen müssen[1]). Hiernach erwog man, ob die Vorhöfe mit den Ventrikeln gemeinsam schlagen oder ob sie ganz still stehen, oder schliesslich ob sie flimmern. Die Mehrzahl der Autoren neigte sich mehr oder weniger entschieden zu der zweiten Möglichkeit, dem Vorhofsstillstand. Vor kurzer Zeit sind nun Rothberger und Winterberg[2]) sowie Lewis[3]) für die bisher am wenigsten discutirte Möglichkeit eingetreten, dass nämlich der Arhythmia perpetua ein Flimmern der Vorhöfe zu Grunde liege, eine Anschauung, welche jetzt ziemlich rasch Anklang zu finden scheint[4]).

Ich möchte hier Versuche mittheilen, in welchen bei Kaninchen eine „Arhythmia perpetua der Ventrikel" auf verschiedenem Wege erzeugt wurde.

In einigen Experimenten (theilweise am Langendorff-Apparat, theilweise an Thieren mit geöffnetem Thorax) bediente ich mich, wie es in den bisherigen Arbeiten geschehen, des faradischen Stromes. Es sei hierüber nur Folgendes berichtet: Eine Arhythmie der Ventrikel trat (ganz abgesehen von den Fällen, wo die Kammern mit ins Flimmern geriethen) keineswegs regelmässig auf. Das Vorhofflimmern selber war von den verschiedensten Stellen des rechten und linken Vorhofs ziemlich gleichmässig auszulösen; ein Anhaltspunkt dafür, dass es von gewissen Stellen, z. B. der sog. Ursprungsstelle der Herzreize aus leichter gelingt, konnte ich nicht finden (besonders am Langendorff-Apparat war ein genaues Absuchen unter diesem Gesichtspunkt möglich). Eine richtige Arhythmie der Ventrikel sah ich eigentlich nur da, wo die Flimmerbewegungen des Vor-

1) Siehe die Referate von Aschoff und Hering in den Verhandl. d. deutsch. patholog. Gesellsch. 1910.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1909. No. 24. S. 1. — Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 131. S. 387.

3) British med. journ. 27. Nov. 1909. Heart 1910. Vol. 1. p. 306.

4) Verhandl. des Congr. f. inn. Med. 1910. S. 624. — Gerhardt, Centralbl. f. Herzkrankh. 1910. No. 10 u. 11. — Mackenzie, Brit. med. Journ. 1911. p. 793 u. 858.

hofes stark unregelmässig waren. Das war aber keineswegs immer. Ich möchte daran erinnern, dass Mc. William[1]) ebenfalls beobachten konnte, wie das durch elektrische Reizung erzeugte Flimmern der Vorhöfe regelmässige, koordinirte Bewegungen darstellte. Ob man die beinahe regelmässigen und etwas weniger raschen Vorhofsbewegungen, die manchmal auftraten, als echtes Flimmern anzusehen hat oder nicht, mag fraglich sein; jedenfalls sah ich beide Arten von Bewegungen als Effect faradischer Reizung[2]). Waren die Flimmerzacken des Vorhofes nun annähernd von gleicher Grösse und in gleichen Abständen, so fand ich öfters, dass die Ventrikel ihre Thätigkeit erheblich, manchmal beinahe bis zum Stillstand, verlangsamten; die einzelnen jetzt erfolgenden Contractionen waren zwar auch unregelmässig, jedoch glich das Bild infolge der ausserordentlich langsamen Schlagfolge durchaus nicht dem einer Arhythmia perpetua. Curve 1 (Langendorff-Apparat) zeigt ein (nicht sehr rasches) wohl beinahe als regelmässig zu bezeichnendes Vorhofflimmern mit der eben besprochenen Ventrikelthätigkeit. Curve 2 von einem Versuche im Thier (Druckcurve der Carotis und Suspensionscurve des rechten Vorhofs) stellt ein sehr unregelmässiges Flimmern der Vorhöfe mit richtiger Ventrikelarhythmie dar[3]).

Wenn man hierin das Analogon der Arhythmia perpetua sieht, dann lässt wohl die Stärke der Vorhofszuckungen (s. Curve 2) ohne Weiteres daran denken, dass dieselben fähig sein sollten, Wellen in die Jugularis zu werfen, die auch in der Venenpulscurve zum Ausdruck kommen können. Dass dies thatsächlich so ist, und dass alle, oder wenigstens fast alle Contractionen des flimmernden Vorhofes hierzu ausreichen, hat Rihl[4]) jüngst dargethan.

Die kleinen Erhebungen, die man im Venenpulse bei der Arhythmia perpetua öfters findet, sind von mir als Effect einer Vorhofsthätigkeit angesehen worden[5]). Dieser Auffassung trat Hering[6]) aufs Nachdrücklichste entgegen und meinte, dass diese „angeblichen Vorhofszacken mit keiner Wahrscheinlichkeit wirklich sich als solche deuten lassen". Ich möchte glauben, dass die Deutung dieser kleinen Wellen als auriculäre gerade durch Rihl's Befunde eine ganz wesentliche experimentelle Stütze erfahren hat. Unentschieden lässt es Rihl, von welchen Umständen „das Sichtbarwerden eines Effectes des Vorhofsflimmerns im Venenpulse abhängig ist". In seinen Versuchen kam es zum Vorschein, wenn er durch Vagusreizung die Ventrikelthätigkeit verlangsamte. Unter analogen Bedingungen, d. h. nämlich da, wo der Abstand zwischen zwei Kammerschlägen etwas länger war, traten die Vorhofszacken auch in meinen Fällen hervor.

Ob nun zwischen diesen kleinen a-Wellen und den darauf folgenden v-Wellen ein Zusammenhang besteht in dem Sinne, dass nur diese Ventrikelschläge im Gegen-

1) Journal of physiol. 1887. Vol. 8. p. 296.

2) Anmerkung während der Correctur. Jolly und Ritchie (Heart 1911. Vol. II. No. 3. p. 177) unterscheiden „Auricular flutter and fibrillation". Bei der Arhythmia perpetua und bei faradischer Reizung sahen sie stets nur „fibrillation".

3) Auf allen Curven ist oben der Ventrikel und unten der Vorhof. Die Zeitmarkirung bedeutet eine fünftel Secunde.

4) Diese Zeitschr. 1910. Bd. 7. S. 693 u. Bd. 8. S. 446.

5) Archiv f. klin. Med. 1909. Bd. 96. S. 346.

6) Münchner med. Wochenschr. 1909. No. 48. S. 2483.



satz zu den andern auf einen regelrechten auriculären Impuls hin entstanden sind, muss wohl offen bleiben, bis man über das Verhalten der Vorhöfe völlige Gewissheit hat. Wenn sie sonst ganz ruhen und gerade nur diese vereinzelten Contractionen ausführen, dann wird man eine Abhängigkeit der darauffolgenden, meist kräftigen Ventrikelschläge von ihnen wohl annehmen dürfen. Wenn die Vorhöfe dagegen dauernd flimmern und die langen Pausen nur die Gelegenheit abgeben, unter welchen diese Flimmerbewegungen im Venenpulse sichtbar werden, dann würde ein Zusammenhang in dem obigen Sinne natürlich abzulehnen sein. Ich möchte übrigens auf Grund der hier zu besprechenden Versuche (besonders der weiter unten noch folgenden) glauben, dass zwischen einem gelähmten Vorhof, der sich gelegentlich einmal schwach contrahirt, und einem flimmernden Vorhof gar keine so scharfe Gegensätzlichkeit besteht, sondern dass beide Zustände mit einander abwechseln oder in einander übergehen können.

Uebrigens hat Bönninger auf dem vorjährigen Congress für innere Medicin[1]) ebenfalls davon berichtet, dass bei der Arhythmia perpetua ganz sicher Vorhofswellen vorkommen können. [Edens[2]) möchte die von mir als a-Wellen gedeuteten Zacken für s-Wellen halten; er hat dabei übersehen, dass der Abstand dieser Wellen von den vorhergehenden v-Wellen ein wechselnder, von den darauffolgenden ein constanter ist.]

In einer anderen Reihe von Experimenten wurde Aconitin injicirt. Hiernach sah Matthews[3]) „an increase in the irritability of the muscle . . which leads to independent contraction of one or both of these divisions". Seine Curven lassen stellenweise an Arhythmia perpetua denken. Und Dogiel[4]) bildet eine Curve vom Kaninchen ab, welche nach Injection von Atropin und Aconitin aufgenommen wurde und wahrscheinlich ebenfalls eine Arhythmia perpetua darstellt.

In einem Versuche[5]) (am 20. 12. 1910) trat nach vorausgegangener Atropininjection unmittelbar nach Einspritzen von 1 ccm der Aconitinlösung ein ganz kurzes Stadium sehr frequenter und sehr kräftiger Herzschläge auf; dann beruhigte sich die Action und es blieb mehrere Minuten lang eine Schlagfolge bestehen, welche durch Curve 3 demonstrirt wird. Das Auffallende ist, dass die Vorhofsthätigkeit beinahe genau regelmässig blieb, während die Ventrikel gänzlich unabhängig davon viel frequenter und ungleich in Bezug auf Stärke und Abstand schlugen. Diese Curve erinnert einigermaassen an die Rhythmusstörungen, die Hewlett und Barringer[6]) nach Digitalis auftreten sahen. Rothberger und Winterberg[7]), welche kürzlich gefunden haben, dass Reizung des Accelerans atrioventriculäre Automatie zur Folge hat, sahen beim Uebergang zu dieser Automatie ein „Stadium dissociirter Vorhof- und Ventrikelthätig-

1) Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1910. S. 627.

2) Archiv f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 221.

3) Journ. of experim. Med. 1897. Vol. 2. p. 593.

4) Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 135. S. 1.

5) Die sämmtlichen jetzt folgenden Versuche wurden am Thier mit geöffnetem Thorax vorgenommen. Druckcurve der Carotis und Suspensionscurve des rechten Vorhofs. Während der Registrirung wurde die künstliche Athmung stets unterbrochen. Es wurde intravenös injicirt je 1 ccm einer 1 proc. Atropinlösung und von einer ebenfalls 1 proc. Aconitinlösung die jeweilig oben bezeichnete Menge.

6) Archiv of internal Med. 1910. Vol. 5. p. 93.

7) Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 135. S. 559.



keit derart, dass die Vorhöfe von der Hohlvenenmündung, die Kammern dagegen unabhängig von dieser von der Atrioventriculargrenze aus zur Contraction angeregt wurden." Eine solche Annahme würde auch diese Curve hier erklären.

In einem andern Versuche (am 10. 1. 1911) verlangsamte sich die bis zur Injection regelmässige und ziemlich rasche Herzaction (Curve 4) auf die Hälfte und zwar nicht nur die der Kammern, sondern auch die der Vorhöfe (Curve 5). Die einzelnen Schläge an Vorhof und Ventrikel waren gleich gross und in gleichen Abständen. Allmählich verkleinerte und verspätete sich jeder 2. Vorhofsschlag, und es fielen die den kleinen Vorhofscontractionen entsprechenden Ventrikelschläge aus, sodass die Ventrikelschlagzahl jetzt = $^1/_4$ der ursprünglichen betrug (siehe Curve 6). (Ich glaube, man darf hier wohl von einer Halbirung etc. reden, trotzdem die Distanzen nicht ganz genau dem doppelten und vierfachen entsprechen, wenn man bedenkt, dass ein Herz bei derartigen Experimenten seine Schlagfolge manchmal spontan ein wenig ändert.)

Auf die Deutung dieser zufällig aufgetretenen Störungen soll hier nicht näher eingegangen werden. Man könnte zunächst versucht sein, sie einfach als Ueberleitungsstörungen zu deuten; die erste wäre zwischen der sogen. Ursprungsstelle der Herzreize und den Vorhöfen[1]), hierzu käme dann noch ein regelmässiger Ausfall jedes zweiten Ventrikelschlages. Gegen diese Deutung spricht die Nachzeitigkeit und die Kleinheit jedes 2. Vorhofschlages (Curve 6). Mit der üblichen Auffassung, dass für Ueberleitungsstörungen nur der Functionszustand der leitenden Bahn verantwortlich gemacht wird, dass der Zustand der Musculatur in Bezug auf ihre Anspruchsfähigkeit (d. h. auch in Bezug auf ein event. Latenzstadium bis zum Beginn der Contraction) für gewöhnlich nicht mit in Betracht gezogen wird, sind diese nachzeitigen und kleinen Vorhofsschläge nicht recht vereinbar. Das hierdurch zu Stande gekommene Bild ist das eines Vorhofalternans mit Nachzeitigkeit des kleinen Schlages; aber selbst das würde wieder den Ventrikelsystolenausfall noch keineswegs erklären. Dass auch am Ventrikel Alternans bestand, dessen nur sehr, sehr kleine zweite Welle in der Carotiscurve nicht zum Ausdruck kam, ist immerhin denkbar; (ich habe, da das Ganze ja zufällig kam, während des Versuchs das Herz nicht speciell daraufhin betrachtet). Auf jeden Fall muss man zur Erklärung wohl (neben der event. Ueberleitungsstörung) eine Störung der Contractilität oder der Anspruchsfähigkeit (Latenzstadium?) mit dazunehmen.

Darauf folgte eine kurze Alternansperiode in ungefähr dem ursprünglichen Rhythmus. Bei nochmaliger Injection von Aconitin stellten beide Vorhöfe unter starker Ueberdehnung ihre Thätigkeit fast ganz ein, während die Ventrikel rasch und arhythmisch schlugen (siehe Curve 7).

1) Die von Wenckebach, Rihl usw. als „Vorhofsystolenausfall" beschriebenen Arhythmien müssen jetzt der Deutung einige Schwierigkeiten machen, da nach Aschoff's anatomischen Untersuchungen und nach meinen experimentellen Beobachtungen (Arch. f. exp. Path., 1911, Bd. 64, S. 228) die Reizleitung resp. Reizbildung in den Vorhöfen zu diffus zu sein scheint, um durch anatomische Processe leicht unterbrochen zu werden. Dass immerhin zwischen anatomischen Veränderungen in den Vorhöfen, speciell im Sinusgebiet, und Störungen der Reizbildung doch irgend ein Zusammenhang bestehen kann, wenn eben auch nicht im Sinne einer Blockirung, scheint durch das häufige Vorkommen pathologischer Processe in dieser Gegend bei der Arhythmia perpetua nahegelegt zu werden.



Bei der verschiedenen Art der Uebertragung (Zugcurve des Vorhofs mit Luftübertragung und Druckcurve der Carotis mit Flüssigkeitsleitung) getraue ich mich nicht, den kleinen Erhebungen der Vorhofscurve eine bestimmte Deutung zu geben (d. h. ob sie durch die Ventrikelthätigkeit nur mitgetheilt, oder ob sie der Ausdruck einer eigenen, sehr schwachen Action darstellen, sowie im letzteren Falle, ob zwischen ihnen und den Ventrikelzacken ein Zusammenhang besteht). Auf jeden Fall ist es wohl nicht anzunehmen, dass diese Vorhofszacken eine Welle in der Jugularis erzeugen; man würde hier nach der Venenpulscurve den Vorhof als ganz stehend anzusehen geneigt sein. Ein Flimmern, wenigstens ein sichtbares, wie bei faradischer Reizung, bestand aber, wie die Inspection zeigte, nicht.

In einem weiteren Versuche (am 19. 1. 1911) wurde ohne Atropinisirung sofort Aconitin eingespritzt. Ausser einem öfteren Wechsel in der Frequenz und einigen Perioden mit zahlreichen Extrasystolen traten trotz wiederholter Injectionen keine Rhythmusstörungen auf. Erst nachdem 14 ccm der Aconitinlösung applicirt waren und das Herz schon schwächer schlug, kam es unter starker Ueberdehnung der Vorhöfe zu einer Arhythmie der Ventrikel (siehe Curve 8). Die Vorhöfe standen und führten nur gelegentlich einige schwache Flimmerbewegungen aus.

In einem anderen Versuche (am 8. 2. 1911) wurde ebenfalls ohne vorherige Atropinisirung sogleich Aconitin eingespritzt (Registrirung diesmal am linken Vorhof). Zuerst ein Alternans; der Grössenunterschied der Ventrikelzacken ist ausserordentlich stark, eine Formdifferenz auch an den Vorhofswellen sichtbar (siehe Curve 9). Nach Aufhören des Alternans kam es nach allmählicher Injection von 8 ccm der Aconitinlösung zu einem Zustande, in welchem die Vorhofszacken geringe, die Ventrikelzacken starke Grössenunterschiede aufwiesen (siehe Curve 10). Die Distanzen waren ebenfalls oftmals ungleich, aber nicht sehr stark; Dissociation bestand wohl nicht. Ein sicheres Urtheil hierüber und über das a—v-Intervall ist nicht möglich, weil die Vorhofszacken fast alle keine scharfen Fusspunkte haben. Jetzt wurde nachträglich Atropin injicirt; sofort kam es zu einer viel stärkeren Arhythmie (siehe Curve 11). Vorhof und Ventrikel schlugen jetzt sicher unabhängig von einander, der Vorhof frequenter als der Ventrikel. Die Differenzen in Grösse und Abstand sind erheblich. (Die oben erwähnte Erklärung von Rothberger und Winterberg würde auch hier passen können.)

Zusammenfassung.

Das Flimmern der Vorhöfe stellt (im Experiment) keineswegs die einzige Bedingung dar, unter der eine „Arhythmia perpetua der Ventrikel“ auftritt. Die obigen Versuche zeigen, dass intravenöse Aconitininjectionen, besonders im Verein mit Atropin, beim Kaninchen eine der „Arhythmia perpetua“ analoge Rhythmusstörung der Ventrikel verursachen. Während dieser Ventrikelarhythmie können die Vorhöfe stehen, oder in Dissociation von den Ventrikeln ebenfalls arhythmisch schlagen, oder sogar in beinahe regelmässiger Action verbleiben.



XIV.

Aus der medicinischen Klinik zu Basel.

Ueber den Herzalternans.

Von

Paul Spiess, cand. med. und Dr. **Ernst Magnus-Alsleben,** Privatdocent und Assistent der Klinik.

(Hierzu Tafel VII.)

Der Pulsus alternans, d. h. der regelmässige Wechsel grosser und kleiner Schläge, die ohne jede Rhythmusstörung in genau gleichen Abständen erfolgen, ist besonders durch die Arbeiten von Hering[1]), Volhard[2]) und Rihl[3]) genauer studirt worden.

Er ist scharf zu trennen von dem Pulsus pseudoalternans, bei welchem durch das Auftreten von Extrasystolen zwischen den normalen Systolen ein dem echten Alternans oft recht ähnliches Bild erzeugt werden kann. Während bei dem Pulsus pseudoalternans die geringe Grösse jedes 2. Schlages durch ihre Extrasystolennatur vollständig erklärt wird, d. h. dadurch, dass sie vorzeitig erfolgt, in einem Moment, wo der Ventrikel noch nicht gefüllt oder genügend erholt ist, muss man zur Erklärung des echten Alternans, bei dem diese beiden Momente ja wegfallen, eine Störung des Contractionsvermögens als Ursache heranziehen.

Seitdem Adler[4]) gefunden hat, dass Glyoxylsäure einen Alternans zu erzeugen vermag, ist derselbe schon mehrfach auf diesem Wege experimentell untersucht worden.

Ueber eine Reihe derartiger Versuche sei im Folgenden berichtet.

Das Präparat wurde uns von der Firma Merck freundlichst geliefert. Es enthält nach deren Angabe etwas Wasser, Spuren Calcium und vielleicht etwas Glycolsäure, keine Oxalsäure. Die Säure wurde mit

1) Prager med. Wochenschr. 1902. — Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 15. S. 638. — Münchener med. Wochenschr. 1908. No. 27. S. 1417. — Verhandlung des Congr. f. innere Medicin. 1908. S. 323. — Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therap. 1909. Bd. 7. S. 363.

2) Münchener med. Wochenschr. 1905. No. 13. S. 590.

3) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1906. Bd. 3. S. 274.

4) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. 1907. Bd. 56. S. 207. — Ferner: Starkenstein, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1907. Bd. 4. S. 681. — Hering (s. o.). — Kahn und Starkenstein, Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 133. S. 579. — Kraus und Nicolai, Das Elektrokardiogramm. Berlin. 1910. S. 290.



Natriumcarbonat neutralisirt und mit Ringer-Lösung verdünnt. Eine genaue Dosirung ist unnöthig. Man injicirt eben bis zum Eintritt der Wirkung.

I. Versuch am Langendorff-Apparat[1]). 23. November 1910. Injection der Säure in den zu der Aortencanüle führenden Schlauch. Das Herz schlug ziemlich kräftig, Registrirung an der Spitze des linken Ventrikels. Nach Einspritzen von 12 ccm Glyoxylsäurelösung (die etwa 2 Tropfen reiner Glyoxylsäure entsprachen) kam, vielleicht infolge zu rascher Injection, ein kurzes Stadium von sehr frequenter und kräftiger, etwas ungeregelter Herzaction. Dann trat für mehrere Minuten ein Alternans auf; bei nochmaliger Injection plötzlich definitiver Stillstand. Die Betrachtung des Herzens während der Alternirung liess nichts davon erkennen, dass bei den kleineren Systolen einzelne Theile der Ventrikel sich nicht so stark zusammenzogen als andere. Die Contractionen waren weniger ausgiebig, aber gleichmässig.

II. Langendorff-Apparat. 2. December 1910. Registrirung an der Spitze des rechten Ventrikels. Das Herz schlug mässig kräftig, ganz regelmässig, die Vorhöfe präsystolisch. Nach Injection von 5 ccm Glyoxylsäurelösung (ca. 1 Tropfen reiner Glyoxylsäure) ging die Schlagfolge ohne jede Aenderung der Frequenz allmählich in eine deutliche Alternirung über, die ca. 2—3 Minuten anhielt und dann langsam wieder verschwand. Nach nochmaliger Injection trat wiederum prompt ein mehrere Minuten dauernder Alternans auf. Weitere Injectionen selbst in der doppelten Dosis blieben wirkungslos, bis das Herz plötzlich nach einigen Flimmerbewegungen in stärkster Systole stehen blieb. Die Abstände der Ventrikelzacken während des Alternans waren genau gleich [siehe Curve 1[2])], die kleinen Wellen kamen nicht nachzeitig; der Anstieg bei den grossen Wellen war steiler, als bei den kleinen. Das Auftreten und Verschwinden kam jedesmal allmählich; es traten niemals Extrasystolen dazwischen auf. Die Betrachtung des Herzens liess nichts von einer partiellen Asystolie erkennen. Bei den kleineren Schlägen contrahirten sich offenbar alle Theile des Herzens genau mit derselben Betheiligung, wie bei den grossen, nur weniger ausgiebig.

III. 5. December 1910. Versuch am Kaninchen; Aethernarkose. Künstliche Athmung. Freilegung des ganzen Herzens durch Eröffnung des Thorax in der Mittellinie. Registrirung durch Suspension am rechten Vorhof und an der Spitze des rechten Ventrikels. Injection in die Vena jugularis. Erst nach Einspritzung einer sehr viel grösseren Menge der Glyoxylsäurelösung (entsprechend 25 Tropfen Glyoxylsäure) trat ein ganz kurzer Alternans auf. Unmittelbar darauf plötzliches Erlahmen des Herzens unter acuter Ueberdehnung sämmtlicher Höhlen. Nach einigen Flimmerbewegungen blieb das Herz in stärkster Systole definitiv stehen. Das Arterienblut war ganz auffallend hellkirschroth, ähnlich dem einer Kohlenoxydvergiftung, das venöse Blut hatte einen eigenartig schmierig bläulichen Farbenton.

IV. Langendorff-Apparat. 21. Dezember 1910. Injection wie oben. Die Schlagfolge, die vollständig regelmässig und mit gleich starken Contractionen erfolgte, ging durch ganz allmähliches Kleinerwerden jedes 2. Schlages ohne jede acute Störung in deutlichen Alternans über (siehe Curve 2). Unter geringer Steigerung der Frequenz wurde derselbe allmählich noch stärker (Curve 3) und hielt mehrere Minuten gleichmässig an.

Nach Aufhören des Alternans wurde das His'sche Bündel durchschnitten. Nach einem kurzen Stillstand begann langsamer Ventrikelrhythmus. In Folge nochmaliger Injection von Glyoxylsäure ging der Ventrikel bei unveränderter Vorhofsthätigkeit nach

---

1) Die Versuche am Langendorff-Apparat sind mit freundlicher Erlaubniss von Herrn Prof. Hedinger im hiesigen Pathologischen Institut ausgeführt worden.

2) Die Zeitmarkirung bedeutet auf allen Curven je $^1/_5$ Sekunde.



und nach in Alternirung über (Curve 4). Die Frequenz steigerte sich hierbei wieder ein wenig. Die Betrachtung des Herzens, welche besonders bei dem langsamen Ventrikelrhythmus sehr bequem und genau möglich war, liess nichts davon erkennen, dass einzelne bestimmte Theile bei den kleinen Schlägen sich nicht mitcontrahirten. Eine Betheiligung der Vorhöfe am Alternans war unsicher.

Die grössere Steilheit des Anstieges bei den grösseren Herzschlägen ist auf Curve 3 und 4 besonders stark ausgeprägt.

V. Versuchanordnung wie No. III. 22. Dezember 1910. Die Registrirung der Kammer geschah aber diesmal durch Einbinden einer Canüle in die Carotis, die des Vorhofes durch Anknoten eines an dem Hebel einer Marey'schen Kapsel ziehenden Fadens an einem kleinen Zipfelchen des rechten Ohres; die Bewegung dieses Hebels wurde durch Luftübertragung einer zweiten, auf die Trommel schreibenden Marey'schen Kapsel mitgetheilt. Die hierdurch bedingte Differenz, d. h. einerseits die Druckcurve mit Uebertragung durch Flüssigkeit, andererseits die Zugcurve mit Luftübertragung ist für den vorliegenden Zweck wohl ohne grosse Bedeutung. Nach Injection von einer ca. 20 Tropfen reiner Glyoxylsäure enthaltenden Lösung trat deutlich Alternans auf, der bei sofortigem Sistiren der Injection nach ca. 1 Minute wieder aufhörte. Nach mehrmaliger Injection kam es noch 4 Mal zum Alternans. Jedesmal kam und verschwand das Phänomen allmählich ohne acute Störung, ohne wesentliche Frequenzänderung. Curve 5 und 6[1]) stammen von derartigen Alternansperioden. Beide Curven zeigen nun zunächst, dass bei den Ventrikelschlägen die Distanz von einem grösseren zum nächstfolgenden kleineren jedesmal etwas länger ist, als die des kleineren zum nächsten grösseren. Ob dies von einem Alterniren der Ueberleitungszeiten oder, da es sich ja um eine Carotiscurve handelt, nur von der Verzögerung der kleinen Welle herrührt, ist nicht sicher zu entscheiden. Die Vorhofswellen folgen sich in genau gleichen Abständen. Sie zeigen, wenn auch keine deutlichen Grössenunterschiede, so doch einen sicheren Unterschied in ihrer Form. Auf Curve 5 haben die den kleineren Kammerschlägen vorausgehenden Vorhofswellen ein etwas kürzeres Plateau. Der Winkel, den die Plateaulinie mit dem Anstieg bildet, ist etwas spitzer, d. h. das Plateau ist also ein klein wenig steiler geneigt. Nach dem Abfall folgt noch einmal eine ganz kleine Erhebung.

Curve 6, von einer anderen Alternansperiode desselben Versuchs, zeigt ein ganz analoges Verhalten. In der Arteriencurve folgen sich grössere und kleinere Schläge. Die kleineren liegen ein wenig hinter der Mitte zwischen den grösseren, also vielleicht wieder eine Alternirung der Ueberleitungszeiten. Die Vorhofszacken stehen in genau gleichen Abständen. Sie zeigen wiederum einen deutlichen Wechsel in ihrer Form. Den grösseren Kammerschlägen entsprechen Vorhofszacken mit fast wagerechtem Plateau. Der Abfall vom Plateau findet in einem ziemlich stumpfen Winkel statt. Bei den kleineren Kammerschlägen haben die Vorhofswellen ein etwas schräger geneigtes Plateau; der Abfall ist etwas steiler.

Die Curven während der nächstfolgenden Alternirungen zeigen das Gleiche. Die den kleinen Kammerschlägen entsprechenden Vorhofswellen dürfen auf Grund ihrer Form wohl auch als der Ausdruck einer weniger kräftigen Contraction aufgefasst werden.

VI. 24. Januar 1911. Versuchsanordnung wie bei No. V.

Es trat bei Injection der Glyoxylsäurelösung diesmal anscheinend überhaupt kein Alternans auf. Nach Einfliessenlassen einer ca. 30 Tropfen reinen Glyoxylsäure enthaltenden Lösung plötzlicher Exitus. Das Herz blieb in stärkster Systole stehen. Die hellrothe Farbe des arteriellen und die trübbläuliche Farbe des venösen Blutes war, wie in Versuch 3, wieder auffällig. Während nun auf den Curven (siehe Curve 7) die Carotiszacken einen sicheren Grössenunterschied nicht erkennen lassen, zeigen die

1) Auf allen Curven ist oben die Arterie und unten der Vorhof.



Vorhofswellen ein regelmässiges Wechseln ihrer Form. Jede zweite Welle fällt nicht in gerader Linie, sondern in einem leichten Buckel ab. Auch die Form der Plateaukuppe ist eine etwas andere; es darf dies wohl auch wieder als Ausdruck eines Vorhofalternans gedeutet werden.

VII. 25. Januar 1911. Wiederum die gleiche Anordnung.

Registrirung am linken Ohr. Nach Injection einer ca. 10 Tropfen Glyoxylsäure enthaltenden Lösung kam es wieder zum Alternans, welcher bei constantem Zufluss einer stark verdünnten Lösung ca. 10 Minuten gleich und fast ohne Extrasystolen anhielt. Dann plötzlicher Exitus. Curve 8 vom Beginn und Curve 9 vom Ende des Versuches zeigen deutliche Alternirung. Die Carotisschläge folgen sich in genau gleichen Abständen. Die Vorhofswellen lassen wiederum sichere Formunterschiede erkennen. Den grossen Carotisschlägen entsprechen Vorhofszacken mit etwas breiterem Plateau, zu welchem die aufsteigende Linie einen kleinen Knick zeigt. Die Fusspunkte dieser Wellen liegen ausnahmslos tiefer als die der andern. Diese anderen, den kleinen Carotisschlägen entsprechenden zeigen einen glatten Anstieg, das Plateau ist etwas spitzer, der Gipfel meistens etwas höher.

VIII. Langendorff-Apparat. 28. Januar 1911. Das Herz schlug nicht kräftig. Nach Injection von ca. 10 ccm Glyoxylsäurelösung (1—2 Tropfen) kam es zu einem schwachen Alternans. Im Gegensatz zu den früheren Langendorff-Versuchen schienen diesesmal bei den kleineren Schlägen die Contractionen etwas ungleichmässiger zu sein und nicht einfach Verkleinerungen der grossen darzustellen.

In obigen Versuchen wurde theilweise an künstlich durchströmten Herzen im Langendorff-Apparat, theilweise an Kaninchen mit geöffnetem Thorax durch Injection von Glyoxylsäurelösung ein Alternans erzeugt. Bei intravenöser Application (resp. bei Zusatz zur Durchströmungsflüssigkeit) trat derselbe fast regelmässig auf, und zwar entwickelte er sich meistens ohne acute Störung der Herzthätigkeit ganz allmählich durch Kleinerwerden jedes zweiten Schlages. Extrasystolen kamen nur selten dazwischen. Die acuten Störungen in Bezug auf Blutdruck und Rhythmus, die Kahn und Starkenstein vor Eintreten des Alternans beobachteten, traten bei uns, wenn langsam genug injicirt wurde, nicht auf.

Vielleicht hängen sie mit der Beschaffenheit des benutzten Präparates zusammen. Die hier gebrauchte, von Merck hergestellte Säure ist nach Angabe der Fabrik ein sehr reines Präparat und wurde neutralisirt, aber sonst ohne weitere Präparation injicirt, während die in jenen Versuchen angewendete von Kinzelberger und Cie. in Prag gelieferte Säure erst von anhaftenden Verunreinigungen befreit werden musste. Als ein enorm wirksames Herzgift erwies sie sich dadurch, dass bei etwas raschem Einfliessenlassen einer selbst stark verdünnten Lösung mehrmals ein plötzlicher Herzstillstand auftrat. Auffallend war, dass, wenn der Alternans durch Sistirung der Injection nach einigen Minuten aufhörte, ein erneutes Hervorrufen öfters nicht gelang und selbst eine viel grössere Menge Glyoxylsäure glatt vertragen wurde.

In Bezug auf die Alternirung musste nun auf Grund des bisher vorliegenden Materials beachtet werden, ob dieselbe nur die Kammern befällt, oder auch die Vorhöfe, oder ob schliesslich auch die Ueberleitungszeiten mit alterniren. Für das Letztere kommt Versuch V (Curve 5 und 6) in Betracht. Die Vorhofswellen folgten sich hier in genau gleichen Abständen, die kleineren Ventrikelwellen dagegen kamen etwas nachzeitig; da es sich ja aber um eine Carotiscurve handelt, ist das nicht mit Sicherheit auf einen Alternans der Ueberleitungszeiten zu



beziehen, sondern könnte durch die Verzögerung der kleineren Welle bedingt sein. Die Frage des Alternirens der Ueberleitungszeiten hat augenblicklich besonderes Interesse, weil Strasburger[1]) ein ungleichsinniges Alterniren zur Erklärung für die bei seinem Fall beobachtete und bisher mit der Annahme eines echten Alternans als unvereinbar gehaltene Vorzeitigkeit der kleinen Wellen heranzieht.

Strasburger erörtert bei dieser Gelegenheit die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der Schädigung des Ueberleitungsbündels und der der Kammermusculatur. Er glaubt in dem Alternans der Ueberleitung wenigstens eine Ursache des Kammeralternans sehen zu dürfen. Auf jeden Fall erschien es interessant, einmal zu prüfen, ob der functionell isolirte Ventrikel (d. h. nach Durchschneidung des His'schen Bündels) ebenfalls prompt in den Alternans verfällt. In Versuch IV (am Langendorff-Apparat) wurde, nachdem durch einmalige Injection ein Alternans aufgetreten (siehe Curve 2 und 3) und dann wieder verschwunden war, das His'sche Bündel durchschnitten. Nach einer Pause langsamer Ventrikelrhythmus. Auf nochmalige Injection von Glyoxylsäure hin verkleinerte sich jetzt ganz prompt jeder zweite Ventrikelschlag, und das Herz schlug mehrere Minuten hinter einander im Alternans. Die Grössenunterschiede waren sehr stark, die Abstände genau gleich (Curve 4).

Ueber die Betheiligung der Vorhöfe an der Alternirung gehen die Meinungen auseinander. Gaskell[2]) giebt an, sie niemals gesehen zu haben. Volhard hat sie für seinen Fall angenommen, während Rihl meint, dass der Vorhofalternans nur durch die verschiedene Höhe der Fusspunkte oder dadurch, dass der Carotisalternans an der Venencurve mit zum Ausdruck kommt, vorgetäuscht werde. Strasburger möchte es in seinem Falle auf Grund der Befunde am Kardiogramm „für sehr wahrscheinlich halten, dass . . . auch ein Vorhofalternans besteht.“ Lewis[3]) beschreibt ebenfalls einen Alternans an Kammern und Vorhöfen.

Schliesslich sei erwähnt, dass Edens[4]) eine Curve abbildet, welche „ein deutliches Bild des Alternans im arteriellen und venösen Kreislauf“ entwirft.

Aus unsern Curven (No. 5, 6, 7, 8, 9) glauben wir einen Alternans der Vorhöfe herauslesen zu dürfen. Die bei der Besprechung der einzelnen Versuche genauer beschriebenen Differenzen in der Form der Vorhofszacken lassen sich wohl schwerlich irgendwie nur durch den Kammeralternans erklären, sondern sprechen für eine Alternirung auch der Vorhöfe. Besonders sei auf Versuch VI hingewiesen, wo ein Wechsel in der Kammerthätigkeit überhaupt nicht nachzuweisen war, während die Vorhöfe einen regelmässigen Formwechsel zeigten (Curve 7)[5]).

---

1) Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 611.
2) Philos. Transact. 1882. Vol. 3. p. 993.
3) The quarterly Journ. of Med. 1911. No. 14. p. 141.
4) Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 221.
5) Eine Curve, welche ebenfalls das Bild eines isolirten Vorhofsalternans zeigt, siehe in der vorangehenden Arbeit (Magnus, Experimente über Arhythmia perpetua) Tafel VI, Curve No. 6. Curve No. 9 daselbst zeigt noch einen sehr starken Kammeralternans und (freilich nur) geringe Formunterschiede der Vorhofszacken.



Ferner erlauben die vorliegenden Experimente, besonders die am Langendorff-Apparat, auch zu dem Punkte Stellung zu nehmen, welcher der Erklärung die meisten Schwierigkeiten bereitet, nämlich zu der Frage, wie sich das Herz während der kleineren Systole zusammenzieht, d. h. mit andern Worten, worauf der Alternans eigentlich beruht.

Kronecker[1]) hatte die Möglichkeit erwogen, dass unter gewissen Umständen das Herz „partiell seine Erregbarkeit mindern möchte" und Gaskell zog ein derartiges Verhalten bereits zur Deutung des Alternans am Froschherz heran. Er sagt: „a larger amount of tissue contracts, when the beats are large, than when they are small" und „certain portions of the ventricle respond only to every second impulse" (l. c. p. 1018). Ebenso sagt Trendelenburg[2]): Es wäre für den Pulsus alternans „nur die Erklärung möglich, dass an den höheren Contractionen sich mehr Muskelfasern betheiligen als an den niedrigeren." Diese Anschauung wird von Hering jetzt auch für den Alternans des Säugethierherzens vertreten. Seine Experimente hatten es unentschieden gelassen, ob eine „totale Hyposystolie" oder eine „partielle Asystolie" vorläge; dagegen führten ihn die „die Herzthätigkeit bestimmenden Gesetze" (das Frequenzgesetz und das Gesetz von den stets maximalen Contractionen) deductiv zu der Annahme einer „periodisch wiederkehrenden partiellen Asystolie". Mit dieser Annahme soll noch ein anderes gelegentlich beobachtetes Vorkommniss übereinstimmen. Er fand nämlich (was auch auf Volhard's Curven einmal zu sehen ist) Gegensinnigkeit zwischen dem Alternans des Spitzenstosses und dem des Pulses. Der grossen Erhebung des Kardiogramms entsprach die kleine Pulswelle und umgekehrt. Diese Gegensinnigkeit schlug nun in Hering's Falle in Gleichsinnigkeit um, wenn das Kardiogramm nicht im 5. Intercostalraum, sondern im 3. Intercostalraum aufgenommen wurde. Da partielle Asystolien dies nun aber natürlich auch nicht erklären würden, so nimmt Hering an, dass die partielle Asystolie die einzelnen Theile der Kammer nun wieder ungleichzeitig befällt, dass also bei der einen Contraction sich der eine Kammerabschnitt (maximal) contrahirt, ein anderer asystolisch bleibt, und dass dann bei der nächsten Contraction der vorher asystolische Theil sich contrahirt und der vorher thätige jetzt im Zustande der Asystolie verharrt. In diesem speciellen Falle hätte also der Theil des linken Ventrikels, welcher das Blut austreibt, und derjenige, welcher den Spitzenstoss bildet, gegensinnig ihren systolischen bezw. asystolischen Zustand eingenommen. Auch zwischen dem Elektrokardiogramm und den mechanisch registrirten Curven sah Hering im Thierexperiment manchmal eine derartige Gegensinnigkeit.

Die Berechtigung, die beobachtete Gegensinnigkeit auf diese Weise, d. h. also durch die Annahme einer die einzelnen Muskelpartien ungleichzeitig befallenden Asystolie zu erklären, soll durch Trendelenburg's Untersuchungen gegeben sein. Trendelenburg sah beim Frosch-

1) Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1883. S. 263.
2) Arch. f. (Anat. und) Physiol. 1903. S. 271.



herzen bei Doppelsuspension an der Herzspitze, dass „der eine Muskelantheil hohe Contractionen giebt, wenn der andere niedere ausführt.“ Auch schon die blosse Betrachtung zeigte ihm das Vorkommen von Partialcontractionen. Gleiches konnte Hering beim Alternans des Warmblüterherzens beobachten.

Hiergegen lassen sich nun eine Reihe von Bedenken nicht unterdrücken. Zunächst ist in Trendelenburg's Arbeit, die ja eine wesentliche Stütze bildet, auf den Curven nirgends ein richtiger Alternans (siehe z. B. Curve 15 und 17 auf Tafel V, die speciell als Alternans bezeichnet werden). Diese Curven demonstriren nur, dass an gänzlich regellos arbeitenden Herzen, wo auch einmal einige grosse und kleine Schläge mit einander abwechseln, ganz vereinzelt derartige perverse Contractionen vorkommen.

Was ferner die Gegensinnigkeit zwischen Kardiogramm und Pulscurve betrifft, so ist doch die Herzstosscurve, besonders bei Kranken mit vergrössertem und eventuell verschobenem Herzen in ihrer Form, Grösse u. s. w. je nach der Aufsatzstelle so ungeheuer variabel, dass die von Hering gegebene Erklärung nicht die einzig mögliche (ja nicht einmal die wahrscheinlichste) und keineswegs zwingend ist. So z. B. nimmt Lewis etwas ganz Anderes an; er bringt es in Zusammenhang mit dem in seinem Fall ebenfalls vorhandenen Vorhofsalternans. „In the one instance the divergent auricular alternation increases the carotid alternation, while in the other it diminishes it.“

Was schliesslich die gelegentlich beobachtete Gegensinnigkeit zwischen dem Elektrokardiogramm und den mechanischen Curven betrifft, so ist die Abhängigkeit der Elektrokardiogrammzacken von der Stärke der Herzcontractionen eine noch durchaus strittige Frage. Hering selber sagt an einer anderen Stelle derselben Arbeit (S. 370) „dass die Grösse des Kammerelektrokardiogramms uns nicht immer entsprechenden Aufschluss über die Grösse, bezw. Kraft der Kammersystole giebt.“

Noch eines möge bedacht sein. Die partiellen Asystolien, von denen bei Hering die Rede ist, beziehen sich doch auf etwas grössere Wandtheile des Ventrikels, sonst könnten sie ja nicht sicht- und registrirbar sein. Aus der Annahme von derartigen Asystolien grösserer Wandtheile im Verein mit der angenommenen Theilung des Ventrikels in einzelne Partien mit gänzlich verschiedener Function (ein Theil, der den Spitzenstoss bildet, und ein anderer, der das Blut austreibt), erwachsen nun aber einige Schwierigkeiten. Die Gegensinnigkeit zwischen dem Alternans des Spitzenstosses und dem des Pulses hatte Hering ja im Sinne seiner Auffassung damit erklärt, dass der den Spitzenstoss bildende und der das Blut austreibende Theil ungleichzeitig ihren systolischen resp. asystolischen Zustand einnehmen. Diese Gegensinnigkeit ist doch aber nicht die Regel. Und die Uebertragung dieser, für gewisse Fälle immerhin annehmbaren Erklärung auf alle Fälle geht nicht so ganz ohne Weiteres. Denn wenn (wie doch wohl häufig) der Alternans an Spitzenstoss und Puls gleichsinnig ist, würde der den Spitzenstoss bildende und der das Blut austreibende Theil gleichsinnig alterniren oder sich an der Alternirung überhaupt nicht betheiligen; d. h. also: dasjenige Moment, welches in jenen Ausnahmefällen zur Erklärung des Alternans angeführt werden könnte, (die Ungleichzeitigkeit der Action zwischen Spitzenstosstheil und blutaustreibendem Theil) besteht meistens gar nicht! Man müsste, um diese Anschauung durchzuführen, eine



noch weitergehende functionelle Differencirung innerhalb des Ventrikels vermuthen, und müsste annehmen, dass in diesem Falle wieder ein ganz anderer Theil der Ventrikelwand, welcher an der Bildung des Spitzenstosses und am Auswerfen des Blutes gleichmässig betheiligt ist, allein alternirt. Aber eine derartige Vieltheilung ist doch kaum ohne Zwang durchzuführen.

Oder schliesslich müsste man diese Lehre so modificiren, dass nicht ganze zusammenhängende Wandtheile, sondern einzelne Muskelbündelchen innerhalb eines functionell zusammengehörenden Muskelzuges zeitweilig asystolisch werden. Damit käme man um einige der eben erwähnten Schwierigkeiten herum; aber das kann von Hering nicht gut gemeint sein, denn die Asystolie einzelner Muskelbündelchen würde sich graphisch und durch Inspection gar nicht verrathen und dürfte wohl, wenigstens auf diesem Wege, überhaupt gar nicht zu beweisen sein.

Es bleibt der deductive Weg, der früher schon Gaskell und Trendelenburg, sowie jetzt Hering zur Ablehnung der totalen Hyposystolie veranlasst hat, weil sie gegen das „Alles- oder Nichts-Gesetz" verstösst und damit die partielle Asystolie als die einzig mögliche Erklärung hat erscheinen lassen. Aber es fragt sich, ob denn dieses Gesetz, welches im Experiment bis jetzt wohl thatsächlich ausnahmslos Gültigkeit gehabt hat, unter allen pathologischen Zuständen wirklich immer gilt. Mit der Aufstellung der inotropen Störungen, ein Begriff, der freilich nicht von allen acceptirt wurde, ist doch dargethan, dass die Möglichkeit von Aenderungen im Contractionsvermögen auch dem Denken des Physiologen etwas keineswegs Fremdes ist. Hering selber spricht ja von der „contractionsschwächenden Vaguswirkung" (Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 640) und gibt doch also damit zu, dass die Contractionsstärke unter pathologischen Bedingungen variabel sein kann. Rothberger und Winterberg[1]) nehmen als Folge von Acceleransreizung ganz ohne Bedenken „Hypersystolien" an![2]) Wenn man das Alles- oder Nichtsgesetz für die Pathologie respectiren will, so wird man eben zugeben müssen, dass dies „Alles", d. h. die Contractionskraft, keine constante Grösse zu sein braucht. Und ohne die Annahme einer Minderung der Contractionskraft ist doch bei gewissen Störungen schwer auszukommen. Wir erinnern nur an die Arhythmia perpetua, bei welcher die Grösse der Wellen keineswegs ihrer Distanz von der vorigen immer proportional ist und wo bei demselben Patienten doch verschieden grosse Schläge nach ungefähr den gleichen Intervallen erfolgen. Alle diese Differenzen von partiellen Asystolien herzuleiten, geschieht für gewöhnlich doch nicht und hat auch thatsächlich nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Wir meinen, es drängen, wenn auch die experimentellen Beweise dafür fehlen, zu viele und zu gewichtige Thatsachen dazu, eine Schwächung des Contractionsvermögens und damit eine Hyposystolie für möglich zu halten, als dass man deren Vorkommen unter pathologischen Bedingungen so stricte zu leugnen berechtigt wäre. Es dürften also weder die bisher beigebrachten Thatsachen, welche die

1) Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 135. S. 506.

2) Anmerkung während der Correctur: In einer soeben erschienenen Arbeit (Med. Klinik. 1911. No. 20. S. 761) spricht Winterberg von einer „Hyposystolie der noch nicht völlig erholten Muskelpartieen".



partielle Asystolie als die gewöhnliche Ursache des Alternans direct darthun, noch die Erwägungen, welche per exclusionem dazu führen sollen, als zwingend gelten können.

Wenn auch partielle Asystolien beim Alternans vorkommen können, wie sie ja Hering gesehen hat, so glauben wir aus unseren Versuchen entnehmen zu dürfen, dass (und wahrscheinlich sogar meistens) nicht eine partielle Asystolie, sondern eine totale Hyposystolie, d. h. eine gleichmässig schwächere Zusammenziehung beider Kammern bei einem jeden zweiten Herzschlage dem Alternans als Hauptursache zu Grunde liegt. Denn wir haben bei unseren 4 Langendorff-Versuchen, bei denen das freihängende Herz von allen Seiten einer genauen Betrachtung zugänglich gemacht werden konnte, in drei Fällen nichts von partieller Asystolie gesehen. Partielle Asystolien einzelner ganz kleiner Muskelbündel können der Inspection natürlich entgehen, aber ausgedehntere Asystolien, wie sie als einzige Ursache zur Erzeugung eines starken Alternans (siehe z. B. Curve 3 und 4) doch wohl erforderlich wären, können wir mit Sicherheit ausschliessen. In einem Versuche führte das Herz anscheinend bei seinen kleineren Schlägen nicht allseitig und gleichmässig geringere Contractionen aus. Hier mögen entweder ungleich starke Hyposystolien oder auch partielle Asystolien thatsächlich mit im Spiel gewesen sein. Während des ganzen Versuches schlug das Herz schlecht; der Alternans war nur gering. Aber gerade dieser Versuch, wo also trotz der schwachen Alternirung die Ungleichmässigkeit der Zusammenziehung sichtbar war, bestärkte uns darin, dass in den anderen Versuchen mit dem theilweise sehr starken Alternans die Ursache desselben nicht in partiellen Asystolien gelegen haben kann. Ganz besonders bei dem Versuche, wo das Herz nach Durchschneidung des His'schen Bündels sehr langsam und in einem sehr starken Alternans schlug, wären entsprechend grosse ungleichmässige Zusammenziehungen der Betrachtung wohl nicht entgangen.

Ueber die Art der kleinen Vorhofsschläge vermögen wir nichts Bestimmtes auszusagen. Die Betrachtung der im Langendorff-Apparat leer schlagenden und deshalb zusammengeklappten Vorhöfe erlaubt hier kein Urtheil. Dass es sich auf den Curven nicht um gleichmässige Verkleinerungen, sondern um geringe Abänderungen in der Form handelt, gestattet wohl keinerlei Schlüsse über den Ablauf der Contraction im Einzelnen.

Zusammenfassend können wir sagen, dass in unseren Versuchen (bei dem durch Glyoxylsäure an Kaninchen erzeugten) Alternans ausser den Kammern auch die Vorhöfe alternirten. An dem nach Durchschneiden des His'schen Bündels functionell isolirten Ventrikel trat der Alternans ebenfalls prompt auf.

Auf Grund der Beobachtung der im Langendorff-Apparat schlagenden Herzen dürfte die Hauptursache der schwächeren Contraction jedes zweiten Schlages meistens in einer totalen Hyposystolie, nicht in partiellen Asystolien zu suchen sein.

XV.

Aus der med. Klinik zu Greifswald (Director: Prof. Dr. Steyrer).

Ueber die graphische Bestimmung des maximalen und minimalen Blutdruckes (nach Uskoff).

Von

Dr. **Ludwig Frank,** Assistenzarzt der Klinik.

(Hierzu Tafel VIII.)

Die Arbeit, die das Herz, und zwar der linke Ventrikel bei der Bewegung des Blutes zu leisten hat, wird bedingt durch das mit jeder Herzsystole geförderte Blutquantum und den Widerstand, der in Folge des in der Aorta auf den Klappen lastenden Blutdruckes zu überwinden ist. Diesen Widerstand kann man sich praktisch als aus zwei Theilen bestehend vorstellen. Der erste ist der, welcher bei Beginn der Systole dem Herzen entgegensteht. Er entspricht dem diastolischen Druck. Der zweite Theil des Widerstandes ist dann der, welcher während der Systole zu überwinden ist. Er entsteht durch die in Folge der einströmenden Blutmenge vermehrte Strömungsgeschwindigkeit als Reibung. — Auch der vermehrte Tonus der Gefässe in der Systole äussert sich auf das Blut lediglich als Reibung. — Seinem höchsten Wert entspricht die Kraft der Pulswelle, für die wir im systolischen Blutdruck eine Parallele haben.

Bei den überaus wichtigen Aufschlüssen, die uns der diastolische und systolische Druck für die Einschätzung der Herzleistung geben, ist ihre genaue Bestimmung sowohl für den Physiologen, als auch für den Kliniker das Ziel eifriger Forschung geworden. Bei der bis jetzt an allen Instrumenten eingeführten Art der Messung werden wir allerdings noch nicht über die Druckverhältnisse im Herzen selbst, oder in der Aorta, sondern nur in einer peripheren Arterie unterrichtet.

Um so mehr muss es daher Erforderniss sein alle Fehlerquellen so viel wie möglich auszuschalten, zu denen auch jede Art einer subjectiven Messung gehört. Leider entsprechen diesem letzteren Postulat nur sehr wenig Methoden der Blutdruckmessung, es sind dies nur die Treppencurvenmethode nach v. Recklinghausen, der Apparat von Strauss und die Druckmessung mit dem Apparat von Uskoff. Der letztere, der auf dem Curvenstreifen zugleich mit der Pulsdruckcurve eine automatische Aufzeichnung des Druckes allein giebt, ist in Folge seiner einfachen Anwendung besonders für den klinischen Gebrauch geeignet. Er ist auch

in dieser Arbeit für die Bestimmung des maximalen und minimalen Blutdruckes herangezogen worden. Die Construction des Apparates kann ich an dieser Stelle wohl als bekannt voraussetzen', er ist von Uskoff in der Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 66, beschrieben.

Für die Bestimmung des maximalen Blutdruckes, d. h. desjenigen Druckes, der durch die herzsystolische Welle in der Arteria brachialis, an der wir die Messungen vornehmen, hervorgerufen wird, müssen wir nach Uskoff die horizontale Linie verfolgen, die von dem Schreiber der Marey'schen Trommel zu einer Zeit aufgezeichnet wird, in der die pulsatorischen Schwankungen der Arterienwände von dem hohen Druck, der in der v. Recklinghausen'schen Manschette herrscht, völlig unterdrückt werden. Man liest nun den maximalen Druck auf der Curve an der Stelle ab, wo bei langsam absinkendem Druck zuerst von dem comprimirten Gefäss eine Bewegung auf den kleinen Schreibhebel (der unter Zwischenschaltung eines sogenannten Nulldruckventiles mit der um den Oberarm gelegten Manschette in Verbindung steht) übertragen und von diesem als Zacke auf der Curve verzeichnet wird. Bei vergleichenden Messungen, die Uskoff mit seinem Apparat an Hunden vornahm, denen er um den einen glattrasirten Oberschenkel die Manschette des Sphygmotonographen legte und am anderen die freigelegte Arteria femoralis mit einem v. Frey'schen Tonographen verband, zeigte es sich, dass er mit dem unblutigen Verfahren einen Werth erhielt, der 6—48 mm Hg höher war, als der auf blutigem Wege bestimmte. Man sieht also, dass die Werthe, die man findet, um einen erheblichen Procentsatz schwanken können. Es besteht demnach keine präcise Parallelität zwischen dem wirklich im Gefässe herrschenden Blutdrucke und dem gefundenen Werth. Diese so vorhandene Fehlerquelle musste noch aus einem anderen Grunde die Festlegung einer constanten Differenz zwischen blutiger und unblutiger Messung wünschenswerth erscheinen lassen. Uskoff fand nämlich bei der Bestimmung der diastolischen Druckwerthe mit seinem Apparat gegenüber den auf blutigem Wege gewonnenen Resultaten eine Differenz, die zwischen 0 und 20 mm Hg schwankte. Hierdurch wird die Festlegung des wichtigsten Factors für die Blutdruckmessung, der Pulsdruckamplitude mit dem Uskoff'schen Apparat unter Umständen vollkommen illusorisch.

Die Gründe für die hohe Differenz bei der Bestimmung des systolischen Blutdruckes auf blutigem und unblutigem Wege sind dieselben, die auch bei der Messung mit Hülfe des v. Recklinghausen'schen Apparates eine Rolle spielen. Dass die Tension der Gewebe und ihre Masse am Oberarm hierbei in Betracht kommen, konnte ich schon früher durch Messung an einseitig gelähmten Patienten am Arm der gelähmten und nicht gelähmten Seite nachweisen, indem ich an der gelähmten Seite stets geringere Druckwerte fand.

Auf ein zweites weit wichtigeres Moment will ich im Folgenden näher eingehen.

Die Vorschrift, die Uskoff für die Bestimmung des maximalen Blutdruckes für seinen Apparat giebt, verlangt, dass man den auf der Curve verzeichneten Druckwerth an der Stelle abliest, an der die ersten deutlichen Zacken vom Sphygmotonographen geschrieben werden. Bei der



klinischen Anwendung des Apparates zeigt sich nun während der Curvenaufnahme, dass in einer grossen Anzahl von Fällen eine so allmähliche Vergrösserung der zu Beginn kaum sichtbaren Curvenzacken statthat, dass die Entscheidung, welches nun die erste deutliche Curvenzacke ist, einen Spielraum und damit eine Fehlerquelle bis zu 10 mm Hg bedingt. Ausserdem gelangt man auch häufig an Gesunden bei der Messung zu Druckwerthen, die alle von den Physiologen bisher gefundenen Werthe in hohem Grade übersteigen.

Auf der abgebildeten Curve 1 sieht man diese allmählich sich vergrössernden Erhebungen, von denen die ersten für das Auge kaum wahrnehmbar sind.

Was nun den hohen systolischen Werth bei der Uskoff'schen Druckregistrirung betrifft, so kann man hierfür nicht den Umstand verantwortlich machen, dass zur Unterdrückung des Blutstromes in der Arteria brachialis ein um vieles höherer Druck in der v. Recklinghausen'schen Manschette hergestellt werden muss. Er ist vielmehr begründet durch die bei der Art der Messung vorliegenden mechanischen Verhältnisse.

Hierzu muss man sich vergegenwärtigen, wodurch die ersten Ausschläge am Schreiber der Marey'schen Trommel, die uns das Sphygmotonogramm aufzeichnet, hervorgerufen werden. Diese werden nicht veranlasst durch die erste Blutwelle, die den allmählich in der Manschette absinkenden Druck überwindet, sondern durch den Anprall der Blutwelle an die v. Recklinghausen'sche Binde. Die Stärke dieses Anpralles und damit das frühere oder spätere Schreiben des Zeigers am Apparat ist abhängig von der Pulsamplitude. Bei gleichem systolischen Druck können wir ja höhere oder niedrigere Pulsamplituden finden, je nachdem dieser auf einen niedrigeren oder höheren diastolischen Druck aufgesetzt ist. Im ersteren Falle wird dann der Schreiber früher in Bewegung gesetzt, als im letzteren.

Um einen Werth für den systolischen Blutdruck zu finden, der in einem constanten Verhältniss zum wahren Blutdruck steht, ist es vor allem Erforderniss diejenige Blutwelle zu registriren, die zum ersten Male unter der v. Recklinghausen'schen Manschette durchschlägt. Dieses Princip verfolgt, allerdings auf dem Wege der subjectiven Messung, die Palpationsmethode von Riva-Rocci.

Nach den Untersuchungen von Hensen gelangt die Bewegung einer Arterienwand jedoch erst dann in das Bereich der Wahrnehmbarkeit durch Palpation, wenn die Excursion der Wandung der vorher durch den Finger in der Diastole comprimirten Arterie 3 mm überschreitet.

Um so mehr ist es daher erwünscht, diese subjective Methode durch eine objective zu ersetzen. In einigen Fällen giebt uns die Curve selbst den Zeitpunkt an, d. h. sie lässt erkennen, bei welcher Curvenzacke wir annehmen müssen, dass zum ersten Male das Durchschlagen der Blutwelle unter der v. Recklinghausen'schen Manschette erfolgte.

An den Curven von Patienten, die in Folge der Qualität des Pulses und des vorliegenden klinischen Befundes ein grosses Schlagvolumen des Herzens erwarten liessen, fiel in der Gegend, die ungefähr der palpato-





risch nach Riva-Rocci gemessenen Druckhöhe, entsprach, im Anschluss an die systolische Zacke eine unter die Horizontale gehende (negative) Schwankung des Zeigers auf (Zacke a der Curve II), die allmählich an Grösse zunahm, um dann wieder zu verschwinden. Zugleich trat in der Gestalt des Sphygmogramms eine Aenderung des Curvenbildes ein, die für das Durchschlagen der ersten Blutwelle unter der Manschette sprach. Es ist dies die Zacke b auf der zweiten Curve, deren Erklärung im Folgenden gegeben wird.

Aus den hämodynamischen Studien von v. Kries (citirt nach Frey) ersieht man, dass bei einer Arterie, von der sowohl die periodischen Aenderungen des Druckes, das Sphygmogramm, als auch die periodischen Aenderungen der Geschwindigkeit des Blutstromes, das Tachogramm, aufgezeichnet werden, wichtige Aufschlüsse über die Frage zu erhalten sind, ob die im Sphygmogramm gezeichneten Pulswellen alle in gleicher oder in verschiedener Richtung fortschreiten. „Laufen nämlich in einem elastischen Schlauch neben einer stationären Strömung noch Wellen ab — wobei nur die berücksichtigt werden, die mit Erweiterung des Schlauches, also mit Drucksteigerung einhergehen —, so wird durch Wellen, die mit dem Strome laufen, die Geschwindigkeit vergrössert, während dem Strom entgegenlaufende Wellen die Geschwindigkeit vermindern.“ Auf Grund dieser physikalischen Gesetze liess sich nachweisen, dass die früher als Klappenschlusswelle oder Rückstosselevation bezeichnete Erhebung am Sphygmogramm in Wirklichkeit nicht vom Herzen kam, sondern dem Blutstrom entgegengerichtet, also von der Peripherie, d. h. den Capillaren reflectirt war.

Aus Vergleichen des Sphygmotonogramms nach Uskoff mit einer Jaquet'schen Sphygmographencurve ergiebt sich die vollkommene Gleichheit der beiden Curvenbilder, so dass man die Zacke b mit Sicherheit als die erste von der Peripherie reflectirte Welle zu erkennen vermag.

Es muss also bei ihrem Auftreten zum ersten Male eine Blutwelle unter der Manschette hindurch in die Peripherie gelangt sein.

Das Zustandekommen der Zacke a erklärt sich auf folgendem Wege. Mit sinkendem Manschettendrucke gelingt es der Blutwelle, immer mehr unter der Manschette vordringend, das Blutgefäss eine Strecke weit zu eröffnen, so dass kurz vor dem Durchschlagen der ersten Welle fast das ganze Arterienstück unterhalb der Binde sich in der Systole mit Blut füllt. In dem Augenblick, in dem die Kraft der Pulswelle erlahmt, wird durch den in der Manschette herrschenden hohen Druck die vorgedrungene Blutmenge mit grosser Gewalt zurückgeworfen. Dieser Vorgang wird dadurch, dass der Schreibhebel eine Schleuderung nach unten erfährt, auf der Curve sichtbar. Auch nach dem ersten Durchschlagen der Pulswelle unter der Manschette genügt die in Folge des höheren Manschettendruckes rasche Compression der Arterie, um eine Schleuderung des Schreibhebels hervorzubringen. Bei weiter sinkendem Drucke im Apparat geschieht die Compression allmählicher und die Schleuderzacke verschwindet.

Leider ist das Auftreten dieser eben geschilderten Phänomene an den



Curvenbildern nicht so constant und auf einen so engen Curvenbezirk begrenzt, dass es uns stets den Zeitpunkt erkennen liesse, in dem der systolische Blutdruck aufgezeichnet wird, doch kann man durch eine sehr einfache Vorrichtung die zweite Marey'sche Trommel, die sich am Uskoff'schen Apparat befindet, dazu verwenden, den Moment auf dem Curvenstreifen zu markiren, in dem die erste Blutwelle unter der Manschette durchdringt.

Es ist dies so zu erreichen, dass man um den Unterarm eine zweite Manschette legt und diese so weit mit dem Munde aufbläst, dass sie dem Arm genau anliegt, ohne einen Druck auf ihn auszuüben. Den Schlauch der Manschette verbindet man unter Zwischenschaltung eines sogenannten Nulldruckventiles mit der zweiten Schreibtrommel. Jetzt bläst man die erste um den Oberarm gelegte Binde möglichst schnell auf, um eine stärkere Stauung am Unterarm zu vermeiden, schliesst das vordere geöffnete Nulldruckventil der zweiten Manschette und setzt dann den berussten Curvenstreifen in Bewegung. In dem Augenblick, in dem die erste Blutwelle unter der oberen Binde hindurchgeschlagen, erhält man infolge der, wenn auch nur geringen, Volumzunahme des Unterarmes einen Ausschlag des Schreibhebels der II. Marey'schen Trommel, der mit jeder weiteren Blutwelle immer mehr in die Höhe steigt, wie dies auf der Curve III ersichtlich ist. Die auf diesem Wege gefundenen Druckwerthe decken sich fast vollkommen mit den auf palpatorischem Wege mit Hilfe der v. Recklinghausen'schen Manschette und des Quecksilbermanometers nach Riva-Rocci gewonnenen.

Es ist uns also hiermit gelungen, eine objective Methode zu finden, deren Resultate der Höhe des wahren Blutdruckes wesentlich näher liegen dürften, als die nach Uskoff gemessenen. Dass hierbei eine präcise Parallelität der gefundenen Werthe mit dem wirklichen Blutdruck gewahrt ist, geht aus den vergleichenden Messungen, die wir nach Riva-Rocci vorgenommen, hervor, für welche zahlreiche Untersucher eine solche nachweisen konnten.

Bei der Methode, welche Uskoff für die Bestimmung des minimalen Blutdruckes mit seinem Apparate angibt, hat er sich dem Verfahren v. Recklinghausen's angeschlossen, der denselben dann annimmt, wenn der Manometerzeiger an seinem Federmanometer die grössten Ausschläge gerade hinter sich hat, d. h. auf die Uskoff-Curve übertragen, wenn die grössten Pulsbilder anfangen kleiner zu werden. Dies geschieht jedoch in den meisten Fällen so allmählich, dass man diesen Punkt oft nicht mit der genügenden Genauigkeit festlegen kann.

Ein besserer Führer bei der Bestimmung des minimalen Blutdruckes ist die Gestalt des Curvenbildes, wie sie uns durch die Marey'sche Trommel bei abnehmendem Drucke gezeichnet wird. Bei der Aufsuchung des in Frage stehenden Punktes der Curve folgten wir den Erwägungen Sahli's, die dieser in seiner Arbeit über das absolute Sphygmogramm angestellt hat. Wir müssen uns hierzu vergegenwärtigen, dass das Sphygmotonogramm nach Uskoff genau so die Bewegungen der Arterienwand wiedergiebt, wie die Jaquet'sche Sphygmographencurve.

Die Uskoffcurve zeigt uns, wie sich aus einer Linie allmählich höher



werdende Zacken erheben, an denen das Bild der Pulscurve immer deutlicher hervortritt. Zwischen den einzelnen systolischen Erhebungen bleibt, bei abnehmendem Maschettendrucke, eine Zeit lang eine immer kürzer werdende horizontale Linie bestehen, die schliesslich ganz verschwindet. Auf diese Linie müssen wir unser Augenmerk richten, denn ihr Vorhandensein sagt uns, dass sich in diesem Augenblicke die Arterienwand nicht bewegt, da die Arterie durch den aussen in der Manschette herrschenden Druck zusammengepresst ist. Das Gefäss wird erst im Verlauf der Systole geöffnet, sobald der andringende systolische Druck den Manschettendruck überwinden kann. So lange die horizontale Linie noch in der Curve sichtbar ist, wird während eines Theiles des Systole das Gefässrohr noch comprimirt, d. h. der Druck in der Manschette ist noch höher als der Druck im Gefässrohr zu dieser Zeit. Ist nun die einsetzende Systole sofort im Stande, das Arterienrohr zu weiten, so übertrifft sie schon zu Beginn den in der v. Recklinghausen'schen Manschette herrschenden Druck. Mit anderen Worten, wir haben in diesem Augenblicke den Druck, der vor dem Einsetzen der Systole im Gefässrohr herrscht, den diastolischen oder minimalen Blutdruck. Da jetzt die Gefässwandung zu keiner Zeit im Stadium der Compression verharrt, ist natürlich die horizontale Linie vollkommen geschwunden und zeigt uns somit durch ihr Fehlen den auf der Curve gesuchten Punkt.

Die Curve IV zeigt in a—b die horizontale, immer kürzer werdende Linie, die an der Curvenzacke D. zum ersten Male vollkommen verschwunden ist und uns hier den Minimaldruck annehmen lässt.

Wir sind also im Stande, durch objective Messung die beiden Werthe zu ermitteln, deren Differenz uns die für die Verhältnisse des Blutkreislaufes so wichtige Pulsamplitude liefert.

Zusammenfassung.

1. Die von Uskoff zur Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdruckes mit seinem Apparat angegebenen Anhaltspunkte, gestatten keine hinreichend genaue Bestimmung. Der Pulsdruck amplitude.

2. Der Uskoff'sche Apparat setzt uns jedoch in den Stand, mit Hülfe der angegebenen Modification diese Werthe mit entsprechender Genauigkeit zu bestimmen.



XVI.

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Strassburg i. Els.

Vergleichende Studien über die Einwirkung von Pankreasdiastase auf Hafer- und Weizenstärke.

Von

Dr. **Y. Nagao,** Chiba (Japan).

(Hierzu Tafel IX.)

Ueber die Diastasirung von Mehlen durch thierische Diastase lauten die bisherigen Angaben der Literatur nicht übereinstimmend. Hammarsten[1]) erhielt Zucker bei Versuchen mit gemischtem Speichel verschiedener Menschen und roher Weizenstärke nach einer halben bis einer Stunde, aus roher Haferstärke nach 5 bis 7 Minuten. Grierson[2]) hat ebenfalls vergleichende Untersuchungen über Zuckerbildung verschiedener Mehle durch Pankreasessenz angestellt, und kam zu dem Ergebniss, dass Hafer- und Weizenmehl sich fast gleich verhielten.

In neuester Zeit hat S. Lang[3]) unter Einhaltung einer sehr sorgfältigen Versuchsanordnung eine eingehende Arbeit über die Einwirkung der Pankreasdiastase auf verschiedene Stärkearten veröffentlicht. Er fand — nach dem Ausfall der Jodreaction beurtheilt —, dass Haferstärke schwerer von der Diastase angegriffen wird, als Weizenstärke. Andererseits stellte derselbe Autor fest, dass bei der Diastasirung der beiden Stärkearten gerade die Haferstärke grössere Maltosemengen lieferte als die Weizenstärke. Er kam daher selbst zu dem Schluss, „dass die endgültig resultirende Zuckermenge (Maltose + Dextrose) sowie die Schnelligkeit ihrer Bildung in keinem Verhältnisse steht zur Geschwindigkeit, mit der die mit Jod reagirenden Spaltstücke der Stärke gebildet werden und verschwinden und dass daher die Jodreaction nicht als Grundlage zur Beurtheilung quantitativer diastatischer Wirkung dienen" kann. An der Thatsache, dass das Pankreasferment in der gleichen Zeit aus Haferstärke grössere Maltosemengen freimacht als aus Weizenstärke, ist nicht zu zweifeln. Klotz fand bei seinen Untersuchungen über Mehlabbau das Gleiche. Auch nach anderen Beziehungen hin verfolgt, lässt sich immer wieder feststellen, dass Hafer leichter diastatisch abbaufähig ist als Weizen. Es erhoben

1) Hammarsten, Jahresbericht von Virchow-Hirsch. 1871. S. 95.
2) Grierson, ref. Chem. Centralbl. 1892. S. 1015.
3) S. Lang, Diese Zeitschr. 1910. Bd. 8. H. 1. S. 279.



sich daher Zweifel, ob der von S. Lang festgestellte Ablauf der Jodreaction, der so schlecht mit allem harmonirte, was uns bisher über Hafer- und Weizenmehlabbau bekannt ist, auch wirklich den Thatsachen entspricht. Eine Nachprüfung ergab nun, dass auch mittels der Jodreaction der Antagonismus beider Stärkearten nachweisbar war, aber nicht in dem Sinne Lang's, sondern umgekehrt.

Ich habe also, um so zweideutige Verhältnisse klarzustellen, eine grosse Reihe von Versuchen angestellt, deren Ergebnisse keinen Zweifel darüber erlauben, dass das von Lang angenommene paradoxe Verhalten der Haferstärke gegenüber Jod nicht besteht.

Beschreibung des Versuchsverfahrens.

Man bringt eine bestimmte Menge (1,0—3,0) feinpulverisirter Stärke in ein ca. 2 Liter fassendes Becherglas und giesst darauf eine bestimmte Menge (500—1000 ccm) destillirtes Wasser. Dann kocht man diese Mischung genau $^3/_4$ Stunden im Wasserbade unter beständigem Umrühren. Man lässt die so hergestellte Stärkelösung erkalten und stellt sie nachher in den Eiskasten. Nach 12—24stündigem Stehen wird der am Boden abgesetzte Niederschlag von der darüberstehenden mehr klaren oder leicht opalescenten Flüssigkeit durch vorsichtiges Decantiren durch Seidentuch getrennt. Die so erhaltene Stärkelösung wird im Eisschrank aufbewahrt, hält sich aber höchstens 5—7 Tage lang steril.

Zur Bestimmung des Stärkegehaltes wurde nach Inversion (mit Salzsäure bei 3stündigem Kochen) die gebildete Zuckermenge nach der Pavy-, Kumagawa- und Suto'schen Methode ermittelt.

Zur Diastasirung gebrauchte ich von frisch entnommenem Hundepankreas oder Kuhpankreas hergestellte Extracte. Das Pankreas wurde mit sterilem Sand zu einem Brei zerrieben, mit 300—500 ccm 1proc. Chloroformwasser gemischt und filtrirt, sodann im Eisschrank aufbewahrt. Beim Gebrauche wurde dieser Pankreasextract jedes Mal centrifugirt und die nöthige Menge abpipettirt.

Um nun die Diastasirung von verschiedenen Stärken durch Pankreasextract zu vergleichen, scheint mir auf Grund zahlreicher Versuche folgendes Verfahren das zweckmässigste zu sein, welches auf der Wohlgemuth'schen Methode[1]) beruht.

Man füllt zuerst eine Reihe Reagenzgläser mit Stärkelösungen von genau demselben Stärke- resp. Zuckergehalt, dann fügt man zu jedem Röhrchen in aufsteigender Menge Pankreasextract. Was die Abstufungen bei dem Pankreasextract anbelangt, stellte ich nach Fuld[2]) und Wohlgemuth eine sechsgliedrige geometrische Reihe her, wie in folgenden Versuchen ersichtlich ist. Bedingung ist, dass schnell und zugleich peinlich genau gearbeitet wird. Denn es ist klar, dass der Pankreasextract dann, wenn man ihn nicht schnell nacheinander in die Reagenzgläser gibt, verschieden lange Zeit auf die einzelnen Stärkeproben einwirkt. Mag es sich auch nur um verhältnissmässig geringe Zeitdifferenzen han-

1) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 9. S. 1.

2) Fuld, Klin.-therap. Wochenschr. 1907. No. 11.



deln, so ist diese Fehlerquelle doch immerhin zu berücksichtigen, wenn der Pankreasextract zufällig gerade ein sehr stark wirksames Ferment enthält. Andererseits ist zu bedenken, wie minimale Mengen Stärke überhaupt zur Diastasirung zur Verfügung stehen. So zubereitete Glasröhrchen werden gleichzeitig in den Brutofen bei 37,5 ° C. gestellt und nach Ablauf gewisser Zeiträume herausgenommen. Die sämmtlichen Röhrchen werden nun bis fingerbreit vom Rande mit kaltem destillirtem Wasser aufgefüllt und zu jedem Röhrchen je ein Tropfen einer $^{n}/_{10}$ Jodlösung zugesetzt und kräftig umgeschüttelt. Es treten nun verschiedene Färbungen auf, wie tiefblau, blauviolett, violett, schwach violett, rosa, schwach rosa bis fast farblos. Diejenigen Glasröhrchen, die eine rosa oder violette Färbung aufweisen, enthalten ausser Achrodextrin, Maltose, Isomaltose und Traubenzucker im wesentlichen Erythrodextrin. Diejenigen, welche eine blauviolette zeigen, enthalten ein Gemisch von Erythrodextrin und unveränderter Stärke. Die Glasröhrchen mit tiefblauer Färbung enthalten vorwiegend unveränderte Stärke. Als unterste Grenze (limes) bezeichnete ich, wie Wohlgemuth, dasjenige Röhrchen, in dem zum ersten Male tiefblaue Farbe ohne violetten oder rothen Farbenton auftritt.

Versuch I (Protokoll 8).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,133 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract [c][1])	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	7,5 [= 0,01 D[2]])	1,0	$^1/_4$ Stunde		— schwach violett
2.	7,5	0,64	do.		— „ „
3.	7,5	0,4	do.		— „ „
4.	7,5	0,25	do.		— violett
5.	7,5	0,16	do.		— „
6.	7,5	0,1	do.		— violett m. blauem Stiche
7.	7,5	0,064	do.		— blauviolett
8.	7,5	0,04	do.	limes	+ tiefblau
9.	7,5	0,025	do.		+ „
10.	7,5	0,016	do.		+ „
11.	7,5	0,01	do.		+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,125 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	8,0 (= 0,01 D)	1,0	$^1/_4$ Stunde	— schwach violett
2.	8,0	0,64	do.	— „ „
3.	8,0	0,4	do.	— „ „
4.	8,0	0,25	do.	— violett m. blauem Stiche
5.	8,0	0,16	do.	— „ „ „ „
6.	8,0	0,1	do.	— blauviolett

1) Die Bezeichnungen a, b, c, d bedeuten verschiedene Pankreasextracte.
2) D = Dextrose.



No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
7.	8,0	0,064	$^1/_4$ Stunde limes	+ tiefblau
8.	8,0	0,04	do.	+ „
9.	8,0	0,025	do.	+ „
10.	8,0	0,016	do.	+ „
11.	8,0	0,01	do.	+ „

Vergleicht man die beiden Versuchsreihen, so ergiebt sich, dass die deutliche Stärkereaction (limes) zuerst bei Weizen (No. 7) und dann bei Hafer (No. 8) auftritt. Es besteht also bei beiden ein Unterschied von einer Stufe. Es ist ferner ersichtlich, dass bei Weizen mehr Violettstufen blaue Farbentöne (bedingt durch unveränderte Stärke) zeigen als bei Hafer.

Versuch II (Protokoll 7).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,133 pCt.

No.	Stärkolösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	7,5 (= 0,01 D)	1,0	$^1/_2$ Stunde	— schwach violett
2.	7,5	0,64	do.	— „ „
3.	7,5	0,4	do.	— „ „
4.	7,5	0,25	do.	— „ „
5.	7,5	0,16	do.	— „ „
6.	7,5	0,1	do.	— violett
7.	7,5	0,064	do.	— „
8.	7,5	0,04	do.	— blauviolett
9.	7,5	0,025	do. limes	+ tiefblau
10.	7,5	0,016	do.	+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,125 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	8,0 (= 0,01 D)	1,0	$^1/_2$ Stunde	— schwach violett
2.	8,0	0,64	do.	— „ „
3.	8,0	0,4	do.	— „ „
4.	8,0	0,25	do.	— „ „
5.	8,0	0,16	do.	— „ „
6.	8,0	0,1	do.	— violett
7.	8,0	0,064	do.	— blauviolett
8.	8,0	0,04	do. limes	+ tiefblau
9.	8,0	0,025	do.	+ „
10.	8,0	0,016	do.	+ „

Die Resultate decken sich mit den vorhergehenden Versuchen.



Versuch III (Protokoll 2).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,213 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	9,4 (= 0,02 D)	1,0	1 Stunde		— schwach rosa
2.	9,4	0,64	do.		— schwach violett
3.	9,4	0,4	do.		— violett
4.	9,4	0,25	do.		— violett m. blauem Stiche
5.	9,4	0,16	do.	limes	+ tiefblau
6.	9,4	0,1	do.		+ „
7.	9,4	0,064	do.		+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,182 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (a)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	12,4 (= 0,02 D)	1,0	1 Stunde		— schwach rosa
2.	12,4	0,64	do.		— schwach violett
3.	12,4	0,4	do.		— blauviolett
4.	12,4	0,25	do.	limes	+ tiefblau
5.	12,4	0,16	do.		+ „
6.	12,4	0,1	do.		+ „
7.	12,4	0,064	do.		+ „

Versuch IV (Protokoll 6).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,133 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (a)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	7,5 (= 0,01 D)	2,5	1 Stunde		— ganz schwach rosa, nach ein paar Min. farblos.
2.	7,5	1,6	do.		— do. do.
3.	7,5	1,0	do.		— schwach rosa
4.	7,5	0,64	do.		— „ „
5.	7,5	0,4	do.		— „ violett
6.	7,5	0,25	do.		— violett
7.	7,5	0,16	do.		— „
8.	7,5	0,1	do.		— „
9.	7,5	0,064	do.		— „
10.	7,5	0,04	do.		— violett m. blauem Stiche
11.	7,5	0,025	do.		— do. do.
12.	7,5	0,016	do.	limes	+ tiefblau
13.	7,5	0,01	do.		+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,125 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	8,0 (= 0,01 D)	2,5	1 Stunde	— ganz schwach rosa, nach ein paar Min. farblos
2.	8,0	1,6	do.	— do. do.
3.	8,0	1,0	do.	— schwach rosa
4.	8,0	0,64	do.	— „ violett
5.	8,0	0,4	do.	— violett
6.	8,0	0,25	do.	— „



No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
7.	8,0	0,16	1 Stunde		— violett
8.	8,0	0,1	do.		— violett mit blauem Stiche
9.	8,0	0,064	do.		— blau violett
10.	8,0	0,04	do.		— „ „
11.	8,0	0,025	do.	limes	+ tiefblau
12.	8,0	0,016	do.		+ „
13.	8,0	0,01	do.		+ „

Die Resultate beider Versuche decken sich auch hier mit dem Versuch I. Die farbige Tafel (Versuch III) bringt die Differenzen zwischen Hafer- und Weizenstärke zum Ausdruck.

Versuch V (Protokoll 9).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,133 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	7,5 (= 0,01 D)	0,4	2 Stunden		— schwach violett
2.	7,5	0,25	do.		— „ „
3.	7,5	0,16	do.		— violett
4.	7,5	0,1	do.		— „
5.	7,5	0,064	do.		— „
6.	7,5	0,04	do.		— „
7.	7,5	0,025	do.		— violett m. blauem Stiche
8.	7,5	0,016	do.		— blauviolett
9.	7,5	0,01	do.	limes	+ tiefblau
10.	7,5	0,0064	do.		+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,125 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (c)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	8,0 (= 0,01 D)	0,4	2 Stunden		— schwach violett
2.	8,0	0,25	do.		— „ „
3.	8,0	0,16	do.		— violett
4.	8,0	0,1	do.		— „
5.	8,0	0,064	do.		— violett m. blauem Stiche
6.	8,0	0,04	do.		— do. do.
7.	8,0	0,025	do.		— blauviolett
8.	8,0	0,016	do.	limes	+ tiefblau
9.	8,0	0,01	do.		+ „
10.	8,0	0,0064	do.		+ „



Versuch VI (Protokoll 1).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,213 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (a)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	9,4 (= 0,02 D)	0,4	5 Stunden		— ganz schwach rosa
2.	9,4	0,25	do.		— do. do.
3.	9,4	0,16	do.		— schwach violett
4.	9,4	0,1	do.		— violett
5.	9,4	0,064	do.		— violett m. blauem Stiche
6.	9,4	0,04	do.		— blauviolett
7.	9,4	0,025	do.	limes	+ tiefblau
8.	9,4	0,016	do.		+ „
9.	9,4	0,01	do.		+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,182 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (a)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	12,4 (= 0,02 D)	0,4	5 Stunden		— ganz schwach rosa
2.	12,4	0,25	do.		— do. do.
3.	12,4	0,16	do.		— schwach violett
4.	12,4	0,1	do.		— violett m. blauem Stiche
5.	12,4	0,064	do.		— blauviolett
6.	12,4	0,04	do.	limes	+ tiefblau
7.	12,4	0,025	do.		+ „
8.	12,4	0,016	do.		+ „
9.	12,4	0,01	do.		+ „

Versuch VII (Protokoll 5).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,185 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (b)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
1.	5,4 (= 0,01 D)	0,64	5 Stunden		— ganz schwach rosa, nach wenig Augenbl. farblos
2.	5,4	0,4	do.		— do. do.
3.	5,4	0,25	do.		— schwach rosa
4.	5,4	0,16	do.		— do.
5.	5,4	0,1	do.		— schwach violett
6.	5,4	0,064	do.		— do.
7.	5,4	0,04	do.		— violett
8.	5,4	0,025	do.		— do.
9.	5,4	0,016	do.		— do.
10.	5,4	0,01	do.		— violett m. blauem Stiche
11.	5,4	0,0064	do.	limes	+ tiefblau
12.	5,4	0,004	do.		+ „
13.	5,4	0,0025	do.		+ „
14.	5,4	0,0016	do.		+ „



B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,160 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (b)	Digestions-dauer		Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	6,3 (= 0,01 D)	0,64	5 Stunden		— ganz schwach rosa, nach wenig Augenbl. farblos
2.	6,3	0,4	do.		— do. do.
3.	6,3	0,25	do.		— schwach rosa
4.	6,3	0,16	do.		— schwach violett
5.	6,3	0,1	do.		— do.
6.	6,3	0,064	do.		— violett
7.	6,3	0,04	do.		— „
8.	6,3	0,025	do.		— violett m. blauem Stiche
9.	6,3	0,016	do.		— blauviolett
10.	6,3	0,01	do.	limes	+ tiefblau
11.	6,3	0,0064	do.		+ „
12.	6,3	0,04	do.		+ „
13.	6,3	0,0025	do.		+ „
14.	6,3	0,0016	do.		+ „

Das Ergebniss hat vollkommene Uebereinstimmung mit Vorhergehendem.

Versuch VIII (Protokoll 10).

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,195 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (d)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	10,2 (= 0,02 D)	0,4	15 Stunden	— ganz schwach rosa
2.	10,2	0,25	do.	— do.
3.	10,2	0,16	do.	— schwach violett
4.	10,2	0,1	do.	— violett
5.	10,2	0,064	do.	— „
6.	10,2	0,04	do.	— „
7.	10,2	0,025	do.	— „
8.	10,2	0,016	do.	— violett m. blauem Stiche
9.	10,2	0,01	do.	— do. do.
10.	10,2	0,0064	do.	— blauviolett
11.	10,2	0,004	do.	— „
12.	10,2	0,0025	do.	— „
13.	10,2	0,0016	do.	+ tiefblau
14.	10,2	0,001	do.	+ „

B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,144 pCt.

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (d)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^n/_{10}$ Jodlösung
1.	13,8 (= 0,02 D)	0,4	15 Stunden	— ganz schwach rosa
2.	13,8	0,25	do.	— schwach violett
3.	13,8	0,16	do.	— do.
4.	13,8	0,1	do.	— do.
5.	13,8	0,064	do.	— violett
6.	13,8	0,04	do.	— violett m. blauem Stiche
7.	13,8	0,025	do.	— do. do.
8.	13,8	0,016	do.	— blauviolett
9.	13,8	0,01	do.	— „

No.	Stärkelösung in ccm	Pankreas-extract (d)	Digestions-dauer	Stärkereaction mit $^{n}/_{10}$ Jodlösung
10.	13,8	0,0064	do.	— „
11.	13,8	0,004	do.	+ tiefblau
12.	13,8	0,0025	do.	+ „
13.	13,8	0,0016	do.	+ „
14.	13,8	0,001	do.	+ „

Es zeigen sich also hier die Unterschiede zwischen beiden Stärkearten noch deutlicher. Die deutliche Stärkereaction (limes) tritt bei Weizen auf bei No. 11 (Pankreasextract 0,004), während sie sich bei Hafer erst bei No. 13 (Pankreasextract 0,0016) äussert.

Betrachtet man nun die Resultate aller oben angeführten Untersuchungen, so ist es gut ersichtlich, ganz im Gegensatz zu der Angabe von S. Lang, dass die Haferstärke leichter als die Weizenstärke durch Pankreasdiastase angegriffen oder abgebaut wird.

Ich habe bei der Besprechung der Versuchsanordnungen darauf hingewiesen, dass die Kochdauer der Stärkelösungen genau innegehalten werden muss. Dieser Forderung liegt die Beobachtung von Klotz zu Grunde, dass der diastatische Abbau von Stärkelösungen mit der Dauer des voraufgegangenen Kochprozesses correspondirt, d. h. je länger die Kochdauer bemessen wird, um so leichter vollzieht sich die Diastasirung. Durch die Erhitzung in wässeriger Lösung muss das Stärkemolekül in physikalischer Hinsicht verändert, aufgelockert, leichter angreifbar gemacht worden sein. Klotz konnte zeigen, dass das übliche Verhalten von diastasirtem Hafer und Weizen gegen Jod sich umkehrt, sobald man die Weizenstärkelösung genügend lange weiter erhitzt. Kocht man dagegen die Haferstärkelösung länger als die des Weizens, so tritt erklärlicher Weise die in dieser Arbeit geschilderte charakteristische Differenz zwischen Hafer und Weizen noch krasser hervor. Das nachfolgende Protokoll möge, aus einer grösseren Anzahl gleichsinniger Versuche herausgenommen, das Gesagte erläutern. Die Versuchsanordnung war die gleiche, wie schon geschildert. Die Hafer- und Weizenstärkelösungen wurden 3 Stunden lang am Rückflusskühler auf dem Baboblech erhitzt. Sie sind im Protokoll als „denaturirte“ bezeichnet. Eine Erläuterung des Versuchsergebnisses dürfte sich nach dem Gesagten erübrigen.

Versuch IX (Protokoll 2.

A. Haferstärke, Stärkegehalt = 0,213 pCt.

No.	Pankreas-extract (a)	Digestions-dauer	Hafer		Denaturirter Hafer	
			Stärke-lösung	Stärke-reaction	Stärke-lösung	Stärke-reaction
1.	1,0	1 Stunde	9,4 (=0,02 D)	—	9,4	—
2.	0,64	do.	9,4	—	9,4	—
3.	0,4	do.	9,4	—	9,4	—
4.	0,25	do.	9,4	—	9,4	—
5.	0,16	do.	9,4 limes	+	9,4	—
6.	0,1	do.	9,4	+	9,4 limes	+
7.	0,064	do.	9,4	+	9,4	+
8.	0,04	do.	9,4	+	9,4	+



B. Weizenstärke, Stärkegehalt = 0,182 pCt.

No.	Pankreas-extract (a)	Digestions-dauer	Weizen Stärke-lösung	Weizen Stärke-reaction	Denaturirter Weizen Stärke-lösung	Denaturirter Weizen Stärke-reaction
1.	1,0	1 Stunde	12,4 (=0,02 D)	—	12,4	—
2.	0,64	do.	12,4	—	12,4	—
3.	0,4	do.	12,4	—	12,4	—
4.	0,25	do.	12,4 limes	+	12,4	—
5.	0,16	do.	12,4	+	12,4 limes	+
6.	0,1	do.	12,4	+	12,4	+
7.	0,064	do.	12,4	+	12,4	+
8.	0,04	do.	12,4	+	12,4	+

Zum Schluss möchte ich hier noch einige vergleichende Versuche mit anderen Mehlstärken kurz hinzufügen.

Versuch X (Protokoll 4).

Haferstärke, Stärkegehalt = 0,185 pCt.
Weizenstärke, „ = 0,160 „
Roggenstärke, „ = 0,168 „
Gerstenstärke, „ = 0,157 „

No.	Pankreas-extract (b)	Digestions-dauer	Hafer Stärke-lösung	Hafer Stärke-reaction	Weizen Stärke-lösung	Weizen Stärke-reaction	Roggen Stärke-lösung	Roggen Stärke-reaction	Gerste Stärke-lösung	Gerste Stärke-reaction
1.	0,64	1 St.	5,4 (= 0,01 D)	—	6,3 (= 0,01 D)	—	6,0 (= 0,01 D)	—	6,4 (= 0,01 D)	—
2.	0,4	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
3.	0,25	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
4.	0,16	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
5.	0,1	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
6.	0,064	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
7.	0,04	do.	5,4	—	6,3 limes	+	6,0 limes	+	6,4	—
8.	0,025	do.	5,4 limes	+	6,3	+	6,0	+	6,4 limes	+
9.	0,016	do.	5,4	+	6,3	+	6,0	+	6,4	+
10.	0,01	do.	5,4	+	6,3	+	6,0	+	6,4	+

Versuch XI (Protokoll 5).

Haferstärke
Weizenstärke
Roggenstärke
Gerstenstärke
} Der Stärkegehalt ist der gleiche wie bei Versuch X.



No.	Pankreas-extract (b)	Digestions-dauer	Hafer		Weizen		Roggen		Gerste	
			Stärke-lösung	Stärke-reaction	Stärke-lösung	Stärke-reaction	Stärke-lösung	Stärke-reaction	Stärke-lösung	Stärke-reaction
1.	0,25	5 St.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
2.	0,16	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
3.	0,1	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
4.	0,064	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
5.	0,04	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
6.	0,025	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
7.	0,016	do.	5,4	—	6,3	—	6,0	—	6,4	—
8.	0,01	do.	5,4	—	6,3 limes	+	6,0 limes	+	6,4	—
9.	0,0064	do.	5,4 limes	+	6,3	+	6,0	+	6,4 limes	+
10.	0,004	do.	5,4	+	6,3	+	6,0	+	6,4	+

Aus diesen beiden Versuchen ist zu ersehen, dass die Weizenstärke und die Roggenstärke mit gleicher Energie von der Pankreasdiastase angegriffen werden und etwas schwerer abgebaut werden als die anderen zwei Mehlstärken. Diese zwei, d. h. Hafer- und Gerstenstärke werden in gleichem Tempo abgebaut. Man kann also die Sache so fassen, dass Hafer- und Gerstenstärke zu einer Gruppe gehören, welche durch Pankreasdiastase leichter verdaut wird, als Weizen- und Roggenstärke, die gleichfalls als eng zusammengehörig betrachtet werden müssen.

XVII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Die Bedeutung und das Wesen der Calmette'schen Cobragiftreaction für die Diagnose der Tuberculose.

Von

Dr. **Paolo Alessandrini,** Rom.

Calmette hat im Jahre 1908 auf Grund einer von ihm vermutheten Affinität der Tuberkelbacillen für das Lecithin Versuche angestellt, aus denen sich ergab, dass das auf 58 ° C. eine halbe Stunde erhitzte Serum von tuberculösen Patienten die Fähigkeit besitzt, das Cobragift ($^1/_{5000}$ g Lösung) zur Hämolyse von Pferdeblut zu activiren. Er hat 103 menschiche Sera untersucht, von denen 77 von klinisch tuberculösen Patienten, die eine positive Ophthalmoreaction gegeben hatten, und 26 von Gesunden oder nicht tuberculösen Patienten stammten.

Von den 77 Tuberculösen gaben 45 (= 58,4 pCt.) die Cobragiftreaction, bei 55 war die Complementablenkung gegen Tuberculin positiv. Beide Reactionen kamen in 29 Fällen vor (= 37,6 pCt.), beide Reactionen fehlten in 6 Fällen (= 7,8 pCt.).

Nach den Bemerkungen des Verf.'s scheint es, dass die Cobragiftreaction noch in einem früheren Stadium als die Complementablenkung auftritt, diese aber constanter wäre, je mehr die Krankheit vorgeschritten ist.

Bei tuberculösen Rindern dagegen soll angeblich die Cobragiftreaction constanter als die der Complementbindung sein.

Die Methodik, deren sich Calmette bediente, ist folgende:

In ein Probirröhrchen giebt man

0,5 ccm Cobragiftlösung 1 : 5000,
0,5 „ inactivirtes Serum des zu untersuchenden Menschen,
1,0 „ Pferdeblutkörperchen (5 proc. Lösung),
1,0 „ physiol. Kochsalzlösung (0,85 pCt).

Als Controlen dienen Röhrchen ohne Serum und ohne Cobragift. Die Reaction findet bei Zimmertemperatur nach 2 und 24 Stunden statt. Calmette betrachtet die Reaction als positiv, wenn innerhalb von 24 Stunden die Hämolyse vollkommen oder fast vollkommen ist.

Während Szaboky bei seiner Nachprüfung gute Resultate erzielte, fanden Beyer (in 428 Fällen) und Bauer und Lehndorff in ihren Untersuchungen, dass die Angaben von Calmette sich nicht bestätigen lassen.



Diese Autoren glauben, dass die Cobragiftactivirung nach Calmette keine diagnostische Bedeutung bei Tuberculose habe, um so mehr, als Beyer gefunden hat, dass in leichten Fällen manchmal die Reaction positiv ausfiel, während in schweren und mittelschweren Fällen die Reaction negativ war.

Auch die Versuche von Beyer bei Thieren haben die Untersuchungen von Calmette nicht bestätigt.

Um die strittige Frage zu lösen zu suchen, habe ich systematisch die Versuche von Calmette in zahlreichen Fällen bei tuberculösen und nicht tuberculösen Patienten nachgeprüft. Ich habe es für zweckmässig gehalten, die Technik von Calmette zu modificiren in dem Sinne, dass eine quantitative Verwerthung der Intensität der Reaction möglich war.

Während Calmette und die anderen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, immer eine constante Menge Serum gebraucht haben, haben wir verschiedene Mengen gebraucht, sodass die Grenze festzustellen war, wo innerhalb von 24 Stunden eine vollkommene Hämolyse stattfand. Die Controlen, die wir gebraucht haben, sind: Eine, um zu zeigen, dass innerhalb von 24 Stunden die Cobragiftlösung nicht fähig war, von selbst die Hämolyse hervorzurufen; eine weitere Reihe von Controlen bestand darin, verschiedene Mengen Serum ohne Cobragift in Berührung mit Blutkörperchen 24 Stunden zu halten, um zu zeigen, dass keine Hämolyse stattfand.

Als Beispiel der Methodik der Untersuchung gelte folgendes Protokoll:

I. Reihe von Probirröhrchen.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Cobragift 1/5000	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Inact. Serum	1 ccm 1 : 2	1 ccm 1 : 10	1 ccm 1 : 20	1 ccm 1 : 100	1 ccm 1 : 200	1 ccm 1 : 1000
Pferdeblutkörp. 5 pCt. . . .	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Phys. Kochsalzlösung . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

II. Reihe. Controle des Serums.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Cobragift 1/5000	—	—	—	—	—	—
Inact. Serum	1 ccm 1 : 2	1 ccm 1 : 10	1 ccm 1 : 20	1 ccm 1 : 100	1 ccm 1 : 200	1 ccm 1 : 1000
Pferdeblutkörp. 5 pCt. . .	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Phys. Kochsalzlösung . . .	do.	do.	do.	do.	do.	do.

III. Controle des Cobragiftes
(geltend für mehrere gleichzeitig untersuchte Sera).

Cobragift 1/3000 0,5. Serum —. Pferdeblutk. 5 pCt. 1 ccm. Phys. Kochsalzlösg. 1,5.

Eine andere Modification, die wir bei der Methodik der obengenannten Autoren angewendet haben, besteht darin, dass während dieselben die Reaction nach 24 Stunden ablesen, wir den Zeitpunkt wählten, in dem eine Lösung der Controlserie I begann. Löste das Serum allein aber nicht, dann wählten auch wir 24 Stunden. Die spontane Hämolyse tritt





keineswegs selten auf. Wenn keine Hämolyse nach 24—48 Stunden besteht, lasen wir die Reaction in der ersten Reihe unabhängig von der Reaction in der zweiten. Wir glaubten damit die verschiedene Beurtheilung nach den verschiedenen Autoren erklären zu können, die von der Calmette'schen einfachen Methode veranlasst sein könnte.

Wir haben 2 Fälle beobachtet, in denen die Hämolyse im ersten Röhrchen der zweiten Reihe auftrat, während in der ersten Reihe noch keine Spur Hämolyse bestand. Aber in allen anderen Fällen trat immer zuerst die Hämolyse in der ersten Reihe vor der zweiten Reihe auf.

In den beiden obengenannten Fällen blieb aber die Hämolyse in der zweiten Reihe beim zweiten Röhrchen stehen, während in der ersten Reihe in den folgenden Stunden sie sich bis auf das vierte Röhrchen ausdehnte. In solchen Fällen ist die Hämolyse wohl die Wirkung von thermostabilen Hämotoxinen, die nur bei starken Concentrationen zur Geltung kommen.

Im Anschluss an die von Citron eingeführte Werthbemessung bei der Wassermann'schen Reaction haben wir eine Reaction als — negativ bezeichnet, wenn im ersten Röhrchen der ersten und der zweiten Reihe eine gleich stark positive oder negative Reaction bestand, als ±, wenn die Hämolyse im ersten Röhrchen der ersten Reihe ausgesprochener als im ersten der zweiten war; als +, wenn eine Hämolyse auch im zweiten Röhrchen der ersten Reihe bestand; als ++ wenn auch im dritten; als +++ wenn auch im vierten, ++++ wenn auch im fünften und sechsten, während in allen obengenannten Fällen in der zweiten Reihe die Hämolyse ganz ausblieb oder bloss im ersten Röhrchen vorhanden war.

Selbstverständlich hatten die Versuche keinen Werth, wenn auch in dem Controlversuch des Cobragiftes allein eine Hämolyse stattfand; das ist manchmal passirt, wenn das Pferdeblut nicht ganz frisch war (besonders im Sommer) und in solchen Fällen haben wir die Versuche wiederholen müssen.

Wir sprechen also von einer negativen —, zweifelhaften ±, leicht positiven +, positiven ++, stark positiven +++, sehr stark positiven Reaction ++++.

In seltenen Fällen fehlte auch nach 48 Stunden jede Spur Hämolyse in der ersten Reihe.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 112 Patienten, deren klinische (event. anatomo-pathologische) Diagnose so lautete:

Tuberculosis pulmonum	17	Acute infectiöse Krankheiten	7
Pleuritis	4	Lebererkrankungen	8
Carcinoma	4	Nierenerkrankungen	7
Ulcus ventriculi	1	Normale Menschen	8
Spastische Spinalparalyse	3	Anämie	3
Hysterie, Neurasthenie	2	Kropf	1
Psychose	1	Abortus	2
Lues constitutionalis	7	Arthritis deformans	1
Tabes und Taboparalyse	14	Diabetes mellitus	1
Lues cerebrospinalis	3	Diabetes insipidus	1
Herzfehler	17		



Von den 17 Fällen von Tuberculose, in denen die Diagnose klinisch und bakteriologisch festgestellt wurde, war die Reaction in 5 Fällen vollkommen negativ, in 3 Fällen zweifelhaft, in 9 Fällen positiv.

Bei den Patienten aber, die eine positive Reaction zeigten, war diese meistens nicht stark positiv (5 Fälle +): In einem Fall war die Reaction positiv (++), in einem Fall stark positiv (+++) und in zwei Fällen sehr stark positiv (++++).

Diese Zahlen, die in sich selbst einen gewissen Werth hätten, verlieren ihn, wenn man einen Vergleich macht mit den Resultaten der Untersuchungen bei den nicht tuberculösen Patienten, weil es bei fast jeder Krankheit Fälle giebt, wo die Reaction positiv sein kann.

Die Resultate der Reaction in den anderen Krankheiten waren folgende:

Fälle	++++	+++	++	+	±	—
Lebererkrankungen	3	2	1	.	1	1
Nierenerkrankungen	2	.	2	2	1	.
Herzfehler	2	.	3	3	4	5
Infectionskrankheiten	2	.	.	1	3	1
Carcinome	1	1	1	.	.	1
Tabes und Taboparalysis	.	1	2	4	2	5
Lues constitutionalis	.	1	2	2	.	2
Pleuritis	.	1	.	1	1	1
Anämie	.	1	1	.	1	.
Normale Menschen	.	1	1	1	3	2
Neurosen	.	.	1	.	.	1
Psychosen	.	.	.	1	.	.
Spastische Spinalparalyse	.	.	.	.	1	2
Lues cerebrospinalis	.	.	.	.	1	2
Kropf	.	.	.	.	1	.
Abortus	.	.	.	.	1	1
Arthritis deformans	.	.	.	.	.	1
Diabetes mellitus	.	.	.	.	.	1
Diabetes insipidus	.	.	.	.	.	1
Ulcus ventriculi	.	.	.	.	.	1

Aus den oben gebrachten Zahlen geht hervor, dass die Cobragiftreaction nicht gebraucht werden kann in dem Sinne, den Calmette angegeben hat und zwar zur Diagnose der Tuberculose, weil viele Krankheiten eine positive Reaction haben können.

Betrachtet man bloss die Intensität der Reaction als diagnostisch bedeutungsvoll, so sehen wir, dass die Hämolyse am besten hervorgerufen wurde, wo es sich um Sera handelte, die von Patienten stammten, die von Leber- und Nierenkrankheiten befallen waren oder sich im Stadium der Asystolie befanden; auch bei Patienten, die infolge von Carcinom in einem kachektischen Zustand waren, war die Reaction gut ausgeprägt. Also, mit einem Wort, aus den vorhergehenden Untersuchungen scheint es, dass die Reaction am deutlichsten vorkommt, wo eine schwere Störung des Stoffwechsels und ein schwerer Zustand von Autointoxication besteht.

Bevor wir aber weitere Schlüsse aus unseren Untersuchungen ziehen, wollen wir über weitere Befunde berichten:



In zwei Fällen von Pleuritis haben wir Gelegenheit gehabt, auch die Pleuraflüssigkeit auf die Cobragiftreaction zu prüfen. Auch hier ging eine halbstündige Inactivirung auf 58 ° vorher. Während in einem Fall das Serum eine starke Hämolyse hervorrief (++++), erwies sich die Pleuraflüssigkeit unfähig, die Hämolyse durch Cobragift zu befördern.

In einem Falle dagegen, während das Serum eine leichte Reaction zeigte (+), hatte die Pleuraflüssigkeit nur eine zweifelhafte Reaction (±).

Dieser Versuch ist nach folgendem Protokolle gemacht worden:

Patient S.

A. Serum.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	1
Cobragift $^1/_{5000}$.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	—	—	—	—	—	—	0
Inactiv. Serum 1 ccm Lösung	1 : 2	1 : 10	1 : 20	1 : 100	1 : 200	1 : 1000	1 : 2	1 : 10	1 : 20	1 : 100	1 : 200	1 : 1000	–
Pferdeblutkörp. 5 pCt. . . .	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Phys. Kochsalzlösung. . . .	0,5	0,5	0.5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1

B. Pleuraflüssigkeit.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Cobragift	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	—	—	—	—	—	—
Inact. Pleuraflüssigkeit 1 ccm Lösung	1 : 2	1 : 10	1 : 20	1 : 100	1 : 200	1 : 1000	1 : 2	1 : 10	1 : 20	1 : 100	1 : 100	1 : 10
Pferdeblutkörperch. 5 pCt.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Physiol. Kochsalzlösung : . . .	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1

Bei einem Patienten haben wir in der Reihe A in den Röhrchen 1, 2, 3 eine vollkommene, in dem Röhrchen 4 eine unvollkommene Hämolyse constatiren können. In der Reihe B fand sich nur eine Spur Hämolyse im 1. Röhrchen.

Beim zweiten Patienten wurde die Hämolyse in der Reihe A in dem Röhrchen 1 vollkommen, in dem Röhrchen 2 unvollkommen und in den Röhrchen 3 und 7 nur spurweise. In der Reihe B wurde die Hämolyse in 1 unvollkommen und in 2 und 7 nur spurweise.

Solche einzelne Angaben rechtfertigen keine allgemeinen Schlüsse. Aus ihnen scheint hervorzugehen, dass die Substanzen, die die Hämolyse des Cobragiftes befördern, sehr wenig in den Exsudaten ausgeschieden werden oder aber mindestens ihre Fähigkeit in diesen verloren geht. Es wäre interessant, solche Untersuchungen weiter fortzusetzen. Leider haben wir nur zwei Fälle zur Verfügung gehabt um die vergleichenden Untersuchungen zu machen.

Bei anderen Versuchen, die wir gemacht haben, war nur festzustellen, wie die Reaction bei Seren, die nicht inactivirt sind, sich verhielt.

Wir haben sechs Fälle untersucht und dieselbe Methodik wie bei den anderen Untersuchungen angewandt. Die Befunde sind folgende:

	Auf 58° inactivirtes Serum		Nicht inactivirtes Serum
1.	++	1.	+
2.	+++	2.	+++
3.	—	3.	++
4.	—	4.	+++
5.	—	5.	±
6.	++	6.	++

Diese Befunde zeigen, dass die Calmette'sche Angabe im gewissen Sinne richtig ist, d. h. die nicht inactivirten Sera haben überhaupt eine grössere Tendenz, Hämolyse zu befördern beim Pferdeblut, das eine gewisse Zeit mit Cobragift in Berührung kommt. Ob das aus den Seifen oder Fettsäuren kommt, wissen wir nicht. Diese Regel allerdings ist keine allgemeine, wie z. B. Fall 1 und 5 und 6 zeigen.

Andere Versuche haben wir gemacht um festzustellen, wie sich der Urin in Beziehung auf das Serum bei der Cobragiftreaction verhält. Ich führe hier nicht die Einzelheiten der Technik auf, die auf das angeführte Schema zurückzuführen sind.

	Inactivirtes Serum		Inactivirter Urin
I.	+	I.	±
II.	++++	II.	±
III.	+++	III.	++

Auch bei diesen Befunden kann bloss hervorgehoben werden, dass der Urin manchmal als hämolysefördernd in der Cobragiftreaction wirken kann. Beim Fall I handelte es sich um eine Basedow'sche Krankheit, beim Fall II um eine chronische Nephritis, beim Fall III um einen decompensirten Herzfehler.

Es scheint, dass keine Uebereinstimmung zwischen Blutserum und Urin in der Reaction besteht; allerdings, die Frage bleibt noch offen, weil dem Verhalten des Urins in der Cobragiftreaction auch eine diagnostische Bedeutung zugeschrieben werden konnte.

Als Schluss auf unsere Versuchsreihe haben wir noch interessante Untersuchungen angestellt um das Verhalten des alkoholischen Extractes gegenüber dem wässerigen des Serums zu zeigen.

Um den alkoholischen Extract zu bereiten, haben wir eine gewisse Menge inactivirtes Serum (10 ccm) im Vacuum getrocknet. Nachher haben wir von der trockenen Substanz durch Schütteln mit Alkohol 24 Stunden lang die Lipoide (Lecithin) extrahirt. Weiter haben wir abcentrifugirt und das Sediment (nicht alkohollösliche Substanzen) in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Den alkoholischen Extract haben wir abgedampft und das trockene Residuum in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. In dieser Weise hatten wir zwei Flüssigkeiten, die die wasserlöslichen resp. die alkohollöslichen Substanzen enthalten.

Die Methodik der Untersuchung entspricht der schon angeführten. Ich berichte deswegen bloss die Resultate.



	Serum	Alkoholunlösl. Substanz	Alkohollösl. Substanz
I.	++++	±	++
II.	+++	—	+
III.	+	+	±
IV.	+++	+	+
V.	++++	++++	+++
VI.	+++	++	±

Aus diesen Befunden geht hervor:

1. Dass die Substanzen, die fähig sind die Cobragifthämolyse zu activiren, nicht unbedingt zur Gruppe der Lipoide gehören.

2. Dass bei der Alkoholextraction der Trockensera solche Veränderungen stattfinden, dass die Summe der activirenden Substanzen in dem alkohollöslichen und dem alkoholunlöslichen Antheil niemals gleich ist mit dem Inhalt an solchen in dem ursprünglichen Serum.

Diese Betrachtungen zeigen, dass die Calmette'sche Cobragiftreaction nicht nur keinen practischen Werth für die Diagnose der Tuberculose besitzt, sondern dass ihr auch die theoretische Bedeutung fehlt, die ihr zugeschrieben worden ist. In der That scheint es, dass die Lipoide bei ihr eine untergeordnete Rolle spielen. Allerdings hat Kyes schon gezeigt, dass die Wirkung des Cobragiftes sich verschieden nach der Art des Blutes verhielt und er unterscheidet sehr scharf zwei Gruppen von Blutkörperchen: Einerseits die von Meerschweinchen, Pferd, Schwein, Kaninchen, Menschen, bei denen das Cobragift eine Hämolyse ohne Zusatz von Lecithin hervorruft und andererseits die Blutkörperchen von Rind, Hammel, Ziege, bei denen Hämolyse nur eintritt, wenn zu dem Cobragift noch ein Zusatz von Lecithin erfolgt.

Nun hat zwar Calmette das Cobragift in einer Lösung gebraucht (1 : 5000), wo keine spontane Hämolyse der Pferdeblutkörperchen eintritt. Aber Calmette hat keine Versuche gemacht, um zu zeigen, dass unter solchen Bedingungen die Wirkungsweise des Cobragiftes auf die Pferdeblutkörperchen eine ganz abweichende von der Norm ist. Wenn dies der Fall wäre, würden keine scharfen Unterschiede mehr zwischen den beiden Blutsorten bestehen, und das Gesetz von Kyes würde seinen Werth verlieren. In der That könnte man sagen: Alle die Blutkörperchen sind mehr oder weniger empfindlich gegen Cobragift, wo aber die Concentration des Cobragiftes nicht genügend ist, ist ein Zusatz von Lecithin nöthig.

Dass das nicht der Fall ist, zeigen ausser unseren Versuchen über die alkoholun- und alkohollöslichen Substanzen noch die folgenden Untersuchungen:

Wir haben in den Brutschrank folgende Röhrchen 12 Stunden gestellt:

I.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Cobragift $^1/_{5000}$	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Pferdeblutkörp. 5 proc.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.



II.

	1	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Phys. Kochsalzlösung .	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm	1 ccm
Pferdeblutkörp. 5 proc. .	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.	do.

Nach 12 Stunden gaben wir in die entsprechenden Röhrchen der I. und II. Reihe abfallende Mengen destillirtes Wasser, so dass die Lösung der Mischung in den acht Röhrchen folgenden Procentzahlen entsprach:

1. 0,85, 2. 0,80, 3. 0,75, 4. 0,70, 5. 0,65, 6. 0,60, 7. 0,55, 8. 0,50.

Während in der zweiten Reihe eine sofortige vollkommene Hämolyse nur im 8. Röhrchen eintrat, lagen die Verhältnisse in der Versuchsreihe I anders. Nur in den ersten 3 Röhrchen blieb die Hämolyse ganz aus, in dem 4. Röhrchen trat unvollkommene und in dem 5.—8. Röhrchen complette Hämolyse ein.

Aus diesen interessanten Versuchen geht hervor, dass die Deutung bei der Calmette'schen Versuchsanordnung eine ganz andere ist, wie der Verfasser gedacht hat. Die Pferdeblutkörperchen, die eine gewisse Zeit in Berührung mit Cobragift gewesen sind, haben eine verminderte Widerstandskraft gegen die verschiedensten äusseren Agentien im Vergleich zu den normalen Blutkörperchen. Damit ist auch die Angabe von Bang zu verstehen, der gesagt hat, dass das Lecithin, wenn es chemisch rein ist, keine hämolysefördernde Wirkung für Pferdeblutkörperchen hat. Auch die Resultate meiner Untersuchungen über die menschlichen Sera bei verschiedenen Krankheiten stimmen damit überein. Da besonders, wo die Blutzusammensetzung und die Concentration am meisten verändert ist, ist die hämolysefördernde Wirkung am stärksten ausgesprochen, z. B. bei Nephritiden, Asystolien und Leberkrankheiten.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass die Wirkungsweise des Cobragiftes auf Pferdeblut dieselbe ist, wie Kyes schon früher festgestellt hat.

Eine weitere Folge dieser Betrachtung ist auch, dass die Annahme von Calmette, dass die Tuberkelbacillen eine specielle Affinität für das Lecithin besitzen, keinen festen Grund hat. In der That hat Calmette dieselbe Versuchsanordnung gebraucht um dieses Princip festzustellen: Er that in eine Reihe von Probirröhrchen 1 ccm Tuberkelbacillen-Ausschwemmung und abweichende Mengen Lecithin hinein. Nach 2 Stunden im Brutschrank fügte er hinzu 1 ccm gewaschene Pferdeblutkörperchen, 5 proc. Ausschwemmung, und 0,5 ccm Cobragiftlösung 1 : 5000. Er fand, dass die Hämolyse in vielen Röhrchen ausblieb, während in anderen Controlröhrchen, in welche keine Tuberkelbacillen hineingebracht waren, überall stattfand.

Wir bestreiten nicht die Thatsache selbst, aber die Deutung, weil aus unseren Versuchen hervorgeht, dass die Mischung Cobragift + Pferdeblut nicht zum Nachweis von Lecithin dienen kann und demgemäss auch nicht als eine feine Methode, den Lecithingehalt des Serums zu titriren, angesehen werden kann.

Literatur.

1) Calmette, Compt. rend. de l'acad. de scienc. 1908. — 2) Beyer, Münch. med. Wochenschr. 1909. — 3) Bauer u. Lehndorff, Wiener klin. Wochenschr. 1908.



XVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Zur Frage des Mechanismus der Glykosurien.

Von

Dr. **Niro Masuda**, Tokio.

Hirayama hat in einer früheren Arbeit feststellen können, dass bei Nicotinanwendung auf hypodermatischem Wege die Adrenalinglykosurie vermeidbar ist, ebenso wie die Coffeïnglykosurie. Diese Versuche waren an Kaninchen durchgeführt, in der Absicht, durch das Nicotin eventuell den Angriffspunkt des die Glykosurie verursachenden Agens festzustellen.

Wir haben nun auf Veranlassung von Prof. Brugsch ähnliche Versuche an pankreasdiabetischen Hunden durchgeführt, wobei wir im Wesentlichsten die Beeinflussung der Glykosurie durch Nicotin, ferner durch Adrenalin bzw. Adrenalin + Nicotin festzustellen suchten.

Ursprünglich beabsichtigten wir diese Versuche an Hunden, denen das Pankreas total entfernt wurde, durchzuführen; schliesslich haben wir aber, da die Hunde unter dem Einflusse des Nicotins zu schnell starben, nur partiell das Pankreas exstirpirt und dadurch unsere Versuche an leicht pankreasdiabetischen Hunden durchgeführt.

Versuch No. 1 (Hund von 6,5 kg).

Tag	Futter g	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Ges.-N	Zucker g	Bedingung
10.—11. 1.	—	100	1,045	4,505	0,62	(6,5 kg) Operation
11.—12.	Milch 500	205	1,025	3,816	0,93	
12.—13.	do.	200	1,024	3,652	0,81	
13.—14.	Pferdefl. 200 Wasser 100 Schmalz 1/2 Löff.	95	1,042	3,562	0,37	
14.—15.	do.	108	1,043	4,054	0,45	
15.—16.	do.	105	1,040	3,812	0,52	
16.—17.	do.	104	1,041	3,621	0,46	
17.—18.	do.	123	1,042	4,393	0,74	Nicotin subcut. 0,01 g
18.—19.	do.	108	1,044	4,320	0,51	
19.—20.	do.	95	1,043	3,608	0,38	
20.—21.	do.	103	1,040	3,881	0,447	
21.—22.	do.	—	—	—	0,66 pCt.	Adren. (1:1000) 1,0 ccm

Tag	Futter g	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Ges.-N	Zucker g	Bedingung
22.—23.	Pferdefl. 200 Wasser 100 Schmalz $^1/_2$ Löff.	130	1,043	3,702	0,465	
23.—24.	do.	90	1,060	4,977	0,681	Adren. (1000) 1,0 ccm
24.—25.	do.	78	1,055	3,561	0,390	
25.—26.	do.	—	—	—	—	Nicotin 0,02
26.—27.	do.	70	1,060	3,744	0,396	
27.—28.	do.	82	1,065	4,576	0,601	Nicotin 0,02
28.—29.	do.	99	1,055	5,097	0,470	
29.—30.	do.	71	1,065	3,738	0,326	
30.—31.	do.	63	1,070	4,316	0,630	Adrenalin 2,0 ccm
31.—1. 2.	do.	94	1,060	5,584	0,488	Nicotin 0,02 (5,7 kg)
1.—2.	Pferdefl. 200 Wasser 100 Schmalz, Brot 100	82	1,073	5,551	0,574	Brot 100 g
2.—3.	do.	63	1,072	4,385	0,485	do.
3.—4.	Pferdefl. 200 Wasser 100 Schmalz, Brot 200	75	1,060	4,185	0,600	Brot 200
4.—5.	do.	96	1,049	4,147	0,654	do.
5.—6.	do.	102	1,049	5,492	0,560	do.
6.—7.	do. Brot 150	126	1,050	5,991	0,680	Brot 150
7.—8.	do. Brot 140	116	1,045	3,793	0,588	Brot 140
8.—9.	—	77	1,047	2,132	1,461	l. Nebenniere Operation
9.—10.	Fleisch 100 Wasser 100 Schmalz, Brot 50	88	1,040	3,414	0,616	Brot 50
10.—11.	Fleisch 200 Wasser 100 Schmalz	76	1,052	3,390	0,456	
11.—12.	do.	100	1,045	3,830	0,508	
12.—13.	do.	122	1,046	4,392	0,488	
13.—14.	do.	110	1,041	4,158	0,416	
14.—15.	do.	115	1,047	4,177	0,407	
15.—16.	do.	104	1,045	3,960	0,392	
16.—17.	do.	145	1,040	4,573	0,435	
17.—18.	do.	152	1,040	4,435	0,483	
18.—19.	do.	155	1,039	4,352	0,462	
20.						R. Nebenniere exstirpirt. Tod.

Der Hund schied bei einer nur aus Pferdefleisch und Schmalz bestehenden Kost annähernd die gleiche geringe Zuckermenge aus. Auf eine Nicotininjection am 17. 1. steigt weder die N-Menge noch die Zuckermenge wesentlich an. Das gleiche ist der Fall am 30. 1. Eine Adrenalininjection am 23. 1. steigert den N-Umsatz, indessen nicht die Zuckerausscheidung wesentlich. Adrenalin und Nicotin zusammen steigern weder den N-Umsatz noch die Glykosurie.

Dem Hund wird am 8. 2. die linke Nebenniere operativ ausgelöst; der Hund erholt sich sehr bald von dieser Operation, aber abgesehen von einer leichten Steigerung der Glykosurie ist an den nachfolgenden Tagen, an denen 200 g Fleisch verabreicht wurden, kein Einfluss auf den N-Umsatz und die Zuckerausscheidung festzustellen.

Versuch No. 2 (Hund von 12,1 kg).

Tag	Futter g	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Ges.-N.	Zucker g	Bedingung
1.—2. 2.	—	blutig	—	—	—	12,1 kg Operation
2.—3.	Fleisch 200 Wasser 100 Schmalz 1/2 Löff.	344	1,045	10,286	1,561	Nephritis
3.—4.	do.	161	1,048	6,875	0,848	
4.—5.	do.	237	1,055	10,381	0,837	
5.—6.	Fleisch 400 Wasser 100 Schmalz 1/2 Löff.	242	1,042	9,820	0,796	
6.—7.	do.	252	1,029	8,22	0,759	
7.—8.	do.	253	1,052	10,21	0,906	Nicotin 0,020
8.—9.	do.	189	1,055	7,95	0,629	
9.—10.	Fleisch 200 Wasser 100 Schmalz 1/2 Löff.	120	1,042	2,96	0,751	Nicotin 0,025
10.—11.	do.	177	1,026	2,18	0,584	
11.—12.	—	180	1,030	3,42	0,623	Adrenalin 1,0
13.						Tod.

Hier handelt es sich gleichfalls um einen partiell pankreasexstirpirten Hund (es wurde auch hier wie in Versuch 1 nur ein kleines Stück des Pankreas am Duodenum zurückgelassen).

Am 1. 2. Operation. In den ersten Tagen ist trotz einer Zufuhr von nur ca. 7 g N die N-Ausscheidung sehr gross, die Zuckerausscheidung gering. Vom 5. Tage ab bekommt der Hund ca. 14 g N mit dem Fleisch, dabei bleibt N im Organismus zurück; eine Nicotineinspritzung steigert vorübergehend die N-Ausscheidung, nicht aber die Glykosurie. Vom 9. 2. ab erhält der Hund wieder 7 g N mit der Nahrung; bei einer Nicotineinspritzung sinkt die N-Ausscheidung, die Zuckerausscheidung ist unverändert, eine Adrenalininjection ändert auch daran nichts. Der Hund stirbt am Tage darauf.

Bei einem dritten Versuch (partielle Pankreasexstirpation) kamen wir gleichfalls hinsichtlich der Beeinflussung der Glykosurie durch Nicotin zu einem negativen Resultat.

Versuch No. 3 (Hund von 5 kg).

Tag	Futter g	Harnmenge ccm	Spec. Gew.	Ges.-N.	Zucker g	Bedingung
9. 3.	—	—	—	—	—	Operation
10.—11.	Milch 500	—	—	—	—	5 kg
11.—12.	Fleisch 100 Wasser 100	85	1,051	3,715	0,340	
12.—13.	do.	75	1,042	2,932	0,337	
13.—14.	do.	90	1,054	3,910	0,402	
14.—15.	do.	100	1,048	4,021	0,381	
15.—16.	do.	95	1,056	4,201	0,552	Nicotin 0,01
16.—17.	Fleisch 60 Wasser 100	84	1,044	3,835	0,442	
17.—18.	do.	92	1,053	4,023	0,491	Adrenalin 0,1
18.—19.	—	75	1,043	3,012	0,354	



Wir halten diese Versuche nicht für abgeschlossen, insofern die Dosis des Nicotins zur Beeinflussung der Glykosurie eine zu geringe gewesen sein kann, andererseits würde aber auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen sein, dass die pankreasdiabetische Glykosurie auch nicht durch grosse Dosen, so wie die Adrenalinglykosurie oder Coffeïnglykosurie beim Kaninchen zu beeinflussen ist. Es liegen die Dinge beim Pankreasdiabetes schon um so viel complicirter als bei der einfachen experimentellen Glykosurie, dass, wie wir gesehen haben, ja die einfache Ausschaltung der linken Nebenniere, die für die Genese der experimentellen Glykosurie als Sympathicusstation so wichtig ist, keinen Einfluss auf die Glykosurie hat.

XIX.

Aus dem pathologischen Institut (Museum) und der II. medicinischen Klinik der Kgl. Universität Berlin.

Untersuchungen über die Zellfunction mit Hilfe der vitalen Färbung.

Von

Dr. **Niro Masuda,** Tokio.

Vitale Zellfärbung ist von S. G. Osborn[1]) in England bei wachsenden Pflanzenzellen versucht worden, in Deutschland von Gerlach[2]) bei Thierzellen. Dieser glaubte auf Grund seiner Versuche die vitale Färbbarkeit der Zellen leugnen und nur für todte gelten lassen zu müssen. Ebenso kam Maschke für Pflanzenzellen zu einem negativen Resultat. Nach den grundlegenden Versuchen Ehrlich's[3]) mit positivem Ergebniss ist dann vielen Gelehrten[4]) die vitale Färbung bei Thieren gelungen, doch liefern die Experimente verschiedene Ergebnisse. M. Coco[5]) constatirte die allmähliche Vermehrung von Farbstoffkörnchen in den Flimmerepithelien des Frosches nach Pyrogallolvergiftung, während die Flimmerhaare allmählich still stehen, und beim Absterben fand er in Epithelien starke Zunahme der Farbstoffkörnchen im Kern. Dabei war nicht festzustellen, ob Farbstoffe nach dem Tode der Zellen oder kurz vorher eingedrungen waren, und wie die Zellfunction aufgehört hatte. Als der Widerstand der Zellen abnahm, konnte er verschiedene functionelle Phasen beobachten. Ribbert[6]) färbte vital mit dem Carmin nur die Sternzellen in der Leber, die Nierenepithelien und einige andere, ebenso Schmidt, Arnold und Schlecht, und Ribbert schrieb, dass Carmin nicht nur eine diffuse Färbung bewirke, sondern auch körnige intracelluläre Abscheidungen hervorbringe und dass im ge-

1) Transact. of the microsc. soc. 1856. Vol. 5.

2) Mikroskopische Studien aus dem Gebiete der menschlichen Morphologie. Erlangen 1858 (Beiträge zur Structurlehre der Windung des Kleinhirns).

3) Ueber die Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz. Deutsche med. Wochenschr. 1886. No. 44.

4) Jovine, Bidone, Belli, Riva, Pfeffer u. A.

5) Ueber das functionelle Verhalten der Wimperepithelien des Frosches gegen Methylenblau. Centralbl. f. allg. Pathol. 1902. No. 13.

6) Die Abscheidung intravenös injicirten gelösten Carmins in den Geweben. Zeitschr. f. allg. Phys. 1904. Bd. 4. S. 201.



härteten Zustande ohne Veränderungen eine eingehende Untersuchung möglich sei. Das Carmin werde dabei in den Zellen in Körnchen verschiedener Gestalt ausgeschieden. Aber geschädigtes oder nekrotisches Protoplasma färbe sich diffus. So erhielt er einen Anhaltspunkt über den Functionszustand der Zellen. G. A. Pari[1]) untersuchte vor einiger Zeit mit dem Carmin die pathologischen Zellzustände unter einigen meist physikalischen Einflüssen. Er schrieb: „Das Carmin ist nur in bestimmten Organen und in bestimmten Zellen zu finden, von denen während des Lebens das Carmin ausgeschieden wird.“ Es ist also Carmin nur für einige Zellarten brauchbar. Aus zahllosen Erfahrungen ist bekannt, dass verschiedene Farbstoffe eine specifische Beziehung zu bestimmten Zellarten und Zellbestandtheilen haben. Wegen der specifischen Affinität der Gewebszellen für gewisse Farbstoffe kann man daher mit einem einzigen Mittel nicht die Zellveränderungen feststellen, sondern nur die Functionsstörungen bestimmter Organe, die eine Affinität zu dem betreffenden Farbstoff haben. Nach Martinoti[2]) nimmt der Zellkern keinen Farbstoff auf, so lange er lebt. Galeoti[3]) beobachtet, dass die Anfärbung der chromatophilen Substanzen in den Zellen die Vitalität vernichtet, und die Färbung unmöglich ist, so lange eine geringe Thätigkeit des Kerns noch vorhanden ist, ebenso wie er für die intra vitam färbbaren Nervenfasern deutlich histologische Degenerationen zeigte. Vitale Färbung des Blutkörperchens fand zuerst Magini[4]), indem er nach Methylenblauinjection im lebenden Frosch wenige Erythrocyten färben konnte. Petrone[5]) behauptet, dass die Erythrocyten sich beim Absterben durch allmählich angenommene Farbe diffus färben. Wie auch Bouffard erwähnt, fand Goldmann[6]), der einige neuere Farbstoffe unter normalen Bedingungen intra vitam ausprobirte, nach wiederholter Injection an weissen Blutkörperchen in der freien Blutbahn gefärbte grosse uninucleäre Leukocyten und polymorphkernige mit einer blauen Granulafärbung, welche nur unter pathologischen Verhältnissen im Blut erscheinen.

Wir selbst haben nun einige früher angewandte und einige neue Farbstoffe probirt, und zwar Trypanblau, Carminsäure, Carminrubrum, welche eine Affinität für bestimmte Organe haben, und aus deren veränderter Färbung (statt körnigen Niederschlägen z. B. diffuse Färbung) man (unter Verwendung gesunder Controlthiere) eine Veränderung der Zellfunction z. B. des Herzens, der Lunge, Leber, Niere, Lymphdrüsen und Blutzellen nachweisen kann. Wir haben dabei durch medicamentöse Schädigung der Organismen die pathologischen Functionsveränderungen

---

1) Ueber die Verwendbarkeit vitaler Carmineinspritzungen für die pathologische Anatomie. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 4. H. 1.

2) Iperplasie rigenerazione degli dementi ghiandolari. Modena 1890.

3) Colorabilità delle cellule viventi. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikrosk. 1894.

4) Boll. acc. med. di Roma. 1888—1889.

5) Boll. acc. Giolnia di sc. nat. di Catania. 1900.

6) Goldmann, Pr. Ed. E., Die äussere und innere Secretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Beiträge zur klin. Chir. Bd. 64. S. 192—265.

der sterbenden Organzellen aus den Farbenveränderungen (gegenüber normalen Controlthieren), sowie die Färbung der rothen Blutzellen kennen gelernt, ehe die Function der Zellen noch aufhörte. Dabei wurde die noch ungeklärte Frage der Wirkung der experimentellen medicamentösen Therapie auf die Aenderung der Organfunction durch vitale histologische Untersuchungen beleuchtet.

Alle Experimente wurden durchgehends mit Kaninchen durchgeführt, um stets gleiche Verhältnisse zu schaffen; daneben wurden auch Meerschweinchen verwandt, um neue vortheilhafte Mittel für Härtung und Färbbarkeit zu finden. Die ersten Untersuchungen erstreckten sich auf die Frage der Grösse der Farbstoffdosis, dann die Art der Färbung bei normaler Zellfunction und dann wurde der Einfluss der Färbung bei Kaninchen festgestellt, welche mit Medicamenten behandelt waren. Die Farbstoffe wurden in isotonischer 0,7 proc. warmer destillirter Kochsalzlösung gelöst und filtrirt, vor dem Gebrauch noch einmal gekocht und bei Körpertemperatur meist in die Ohrvenen bzw. subcutan eingespritzt. Da bei concentrirter Lösung und subcutaner Injection öfter umschriebene Nekrosen vorkommen, so wurde die concentrirte Lithioncarmin- oder Lithioncarminsäurelösung stets auf die Hälfte mit Wasser verdünnt und von anderen Farbstoffen immer eine 1 proc. wässrige Lösung verwandt. Stets wurde 0,1 ccm pro 20 g Körpergewicht ein paar Tage lang täglich einmal oder zweimal eingespritzt. Das Thier verhält sich nach der Farbeneinspritzung anfangs vollständig normal; es scheidet zuerst farbigen Urin aus, später ist auch die Darmentleerung meist gefärbt. Nachdem die Thiere dann getödtet, wurden die Organe im Zupfpräparat oder Gefrierschnitt ohne jede Conservirung untersucht, und weiteres Material durch Formol- oder Sublimatfixirung zur Einbettung und feineren histologischen Untersuchung vorbereitet. Bei wasserlöslichen Farben wurde sogleich mit 96proc. Alkohol fixirt. Vielfach ist es nützlich, zur Beurtheilung der Farbenvertheilung ungefärbte Schnitte zu untersuchen.

Wir beschreiben im Folgenden die normalen Befunde bei vitaler Färbung nur kurz, weil wie bei den physiologischen Fällen weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend Befunde erhoben, welche nicht schon beschrieben worden sind. Als vitale Protoplasmafärbung verwandten wir zuerst Methylenblau, welches die Gewebe sehr gut färbt. Bei 0,5 ccm 1 proc. Lösung färben sich nach 4 Tagen nur die Leukocyten, die Gewebe nur dann bei geringen Mengen Farbstoff, wenn sie geschädigt sind. Mit grossen Dosen lassen sich auch die Gewebe färben, doch löst sich der Farbstoff bei Härtung der Gewebe in Alkohol allmählich auf, so dass er für specielle Zellstudien ungeeignet ist. So war nach 5 Tagen die Farbe in der Härtungsflüssigkeit vollständig aus allen Geweben herausgezogen und nur kleine rundliche granulirte Leukocyten blieben ziemlich stark blau gefärbt. Besonders an der Injectionsstelle sind sie stark gefärbt. Weiter haben wir pro 20 g 0,3 ccm Methylenblau 2 Tage hintereinander subcutan injicirt, wodurch am nächsten Tage der ganze Körper gut, aber diffus blau gefärbt war. Subcutanes Bindegewebe, Musculatur, Leber, drüsige Organe und Pia mater zeigten sich besonders stark diffus blau, ausser der Nebenniere und den Lungen an den Rippendruck-

stellen. Der Digestionsapparat war fleckig mit blauem Inhalt. Das umgebende Bindegewebe der Organe färbt sich tiefblau. Die Niere war ebenfalls fleckweise gefärbt, in Harncanälchen die Markstrahlen der Rinde intensiver als die Glomeruli gefärbt. Alle Organe wurden nur frisch untersucht, weil die Farbe in Alkohol und Formol sich löst.

Lithioncarmin rubrum wurde in die Ohrvenen des Kaninchens eingespritzt. Am zweiten Tage zeigte sich das Thier kränklich mit geringer Fresslust. Bei der Section sind makroskopisch Haut, Muskel, Knochen, Peritoneum und alle Organe diffus roth. Mit Wasser lässt sich das Carmin wenig aus dem Gewebe herausziehen. In den gewundenen Harncanälchen enthalten die Epithelien grosskörnige Partikel meist in den äusseren $^2/_3$ der Zellen, bis an den Kern heran. Im Canälchenlumen ist viel secernirtes Carmin, wie auch in den Lymphräumen des Gewebes. In der Leber sind jetzt nur Sternzellen specifisch körnig gefärbt. In der Umgebung des Kerns der Zellen sammelt sich Farbstoff. In anderen Organen konnten wir Carmin nicht finden — weder im Muskel oder in den Drüsenorganen oder der Lunge. Dagegen finden sich die Bindegewebszellen im subcutanen Gewebe, in den weichen Hirnhäuten, ferner die Schweissdrüsen, Magen- und Dünndarmepithelien, sowie die Capillarendothelien von Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark mit Carminkörnchen beladen. Leukocyten haben nicht die Eigenschaft, aus dem Blutserum Carmin in sich aufzunehmen. Wenn grössere Mengen Carmin eingespritzt werden, kann man auch einige andere Zellen färben, wie Ribbert schon ausführlich gezeigt hat.

Trypanblau wurde nach Goldmann subcutan eingespritzt; nach einem Tage war an den Ohren und der Schnauze Haut und Schleimhaut, Conjunctiva und Humor aqueus des Auges auffallend blau gefärbt. Die Fresslust und die Lebhaftigkeit sind nicht sehr gestört, und es wurde wenig blauvioletter Urin entleert. Bei der Section fand man an den gut gefärbten Hautdecken und Unterhaut mehrfache Intensitätsunterschiede, den Körpermuskel etwas blass, und alle Gewebe gleichmässig tiefblau, aber neben blassen Gehirn- und Nervengeweben ist auch die Lunge etwas blass. Der Magendarminhalt war nicht gefärbt, die Blase tiefblau gefüllt. An der Wirbelsäule war eine dunkelblaue kleine Lymphdrüsenkette. Die Organe färbten sich sehr gut und schnell, und die Farbe hielt sich in Wasser und in Alkohol unverändert, was die Färbung für weitere Forschung geeignet machte. Trypanblau tritt in den Zellen sehr bald körnig auf; die Fixation in Alkohol war besser als beim Carmin. Besonders schön färbten sich die Sternzellen und Nierenepithelien. Die Niere erscheint dunkelblau, wobei sich gegen das ungefärbte Mark die bunte Rinde gut abgrenzt. Die Harncanälchenzellen sind dabei mit vielen Körnchen versehen, während die Glomeruli nur schwach gefärbt, dabei aber mit diffus gefärbten Leukocyten gefüllt sind. In der Leber sind nicht nur die Sternzellen, sondern auch die Leberzellen körnig und matt gefärbt, in dunklen Inselpartien besonders am Rand. Milz und Lymphdrüsen sind körnig in den Reticulumzellen und Leukocyten gefärbt. Die mattblaue Pulpa ist mit tiefblauer Kapsel bedeckt. An der Lunge ist das Gefässbindegewebe und die Leukocyten schwach



gefärbt. Extremitäten, Muskel schwach, intramusculäre Bindegewebe in der Bauchwand diffus tiefblau. Die Ventrikel des Herzens sind mikroskopisch fast nicht gefärbt. Nur das Bindegewebe der Gefässe und Vorhofsmusculatur ist schwach gefärbt. Am Digestionstraktus ist das Bindegewebe fleckweise blau gefärbt; dagegen nicht die glatten Muskelfasern.

Pyrollblau. Am zweiten Tage nach der Einspritzung sind die Ohren und die äussere Haut blau, der blaue Harn verschwindet allmählich. Das subcutane Bindegewebe des Rückens und Bauches ist stark sulzig und tiefblau gefärbt, und im Rückenlymphsack des Thieres stark mit Farbstofflösung durchtränkt. In der Nähe der Injectionsstelle ist starke Nekrose. Peritoneum schwach bunt gefärbt; Lebersternzellen und Nierenepithelien in der Rinde stark körnig gefärbt. Andere Organe sind meist schwach gefärbt; nicht gefärbt sind Lunge, Knochensubstanz, Muskel, Nervengewebe, Magen- und Dünndarm und dessen Inhalt. Bei Fixirung wird Pyrollblau vom Alkohol ganz ausgezogen, der Farbstoff lässt sich aber durch Formalin gut fixiren. Das intramusculäre Bindegewebe, das interstitielle Bindegewebe der Drüsen, die Organkapseln und Organbindegewebszellen und Leukocytengranula in Milz und Lymphdrüsen sind sehr gut gefärbt, wie überhaupt der Farbstoff sich zur Erforschung der färbbaren Bindegewebszellen eignet.

Neutralroth. Am zweiten Tage zeigen sich die Ohren und Augen des Thieres schwach gefärbt. Die Injectionsstelle ist dunkelbraun, theilweise rosaroth, wo die Farbenkrystalle in diffuser Röthe zu finden waren. Magen- und Dünndarminhalt roth. Ausser den Drüsen, der Haut und den Muskeln sind die Organe nicht stark gefärbt.

Safranin-Olt und Phenosafranin sind schön tief-diffus roth färbende Mittel für alle Gewebe ausser für Knochen. Aber jenes löst sich in Alkohol schnell und in Formol allmählich, so dass es für weitere Forschung nicht geeignet ist, dieses in absolutem Alkohol allmählich und in Formol fast nicht. An der Injectionsstelle tritt meist starke Färbung auf.

Andere von uns untersuchte Farbstoffe sind meistens nicht gut resorbirbar oder färben diffus oder werden bei der Fixirung ausgezogen, deshalb haben wir als physiologische Befunde in erster Linie das Trypanblau, Carmin rubrum und Carminsäure beschrieben, die wir für unseren Zweck einzeln oder combinirt brauchten.

Für vitale Kernfärbung ist die zuerst von uns verwendete Carminsäure ein gutes Mittel, welches in Lithion carbon. 2,5 proc. gelöst und 0,1 pro 10 g subcutan unter leichter Verreibung injicirt wurde. Nach 2 Tagen bekam das Thier diffus blau-röthliche Färbung an Ohren und Haut. Der Harn wurde dunkel bräunlich und vermindert, Spuren von Eiweiss waren nicht nachweisbar. Bindegewebe der Einspritzungsstelle an beiderseitigen Bauchtheilen dunkel schwärzlich. Magen- und Darminhalt gar nicht gefärbt. Nur Bindegewebe, das subcutan und intramusculär liegt, blaubräunlich gefärbt, aber die Niere und das Knochengewebe besonders an platten Knochen sind überall tief rosaroth gefärbt. Die genaue Untersuchung der Knochenzellen scheiterte an der Entfärbung bei der dazu

nöthigen Entkalkung. Für die experimentelle Nierenpathologie ist die Carminsäure ein vorzügliches Mittel. Dazu hat sie den Vortheil der Fixirbarkeit, weil sie in Formol und Alkohol lange Zeit hindurch nicht löslich ist. In frischen Präparaten kann man die blaubräunlich gefärbten Bindegewebszellen in Muskel- und subcutanem Bindegewebe und die blauen Kerne der Niere und das blaue Secret in den Harncanälchen feststellen. Die Niere zeigt fleckweise schwach blau gefärbte Rindentheile mit bunten Farbstoffsecreten. Die Zellkerne waren im Rindentheil tiefer roth gefärbt als im Mark und gleiche Färbung zeigten die Zellkerne der Glomeruli an den ungefärbten Zellen. Die Nierenepithelien sind da, wo sich in den Harncanälchen ein Farbstoffsecret zeigt, theilweise diffus gefärbt, dabei die Kerne noch tiefer gefärbt, oder es sind nur die Kerne in den Nierenepithelien roth gefärbt. Die Kerne der Glomeruli sind manchmal gut oder gar nicht gefärbt. Makroskopisch zeigen sich Milz, Thymus, Pancreas und Musculatur unbedeutend roth gefärbt; die Lymphdrüsen sind gut gefärbt. Dass die Färbung durch Carminsäure je nach der Beschaffenheit des Gewebes eine an Knochen rothe und an der Niere eine mehr blaue ist, zeigt eine besondere Affinität mancher Zellen bezw. der Kerne für Carminsäure, wobei die Reaction der Zellen die Art der Färbung beeinflusst; dadurch kann man mit der Carminsäure z. B. auch den Zustand des Chromatins in den in karyokinetischer Theilung befindlichen Kernen gewissermaassen functionell beobachten. Obgleich nach unserer Vermuthung die diffuse Protoplasmafärbung den Tod der Zellen anzeigt, können wir trotzdem nicht leicht das Absterben der Kerne beurtheilen, weil der Kern sich feinkörnig färbt. Diffuse Färbung der Zellen im Gegensatz dazu lässt eine structurlose Auflösung von Zellprotoplasma annehmen, welches sich in normalem Zustand mit dem die Gewebszellen durchtränkenden gelösten Farbstoff körnig färbt. Da nun gewisse Medicamente für specifische Organzellen als specifisches Gift gelten, haben wir durch die von den verschiedenen Medicamenten bewirkten cellularen Schädigungen uns ein Bild von der pathologischen Gewebsgestaltung unter dem Einflusse gewisser Gifte zu verschaffen gesucht.

1. Zuerst wurde mit Carmin rubrum carbonicum erforscht, wie Tinct. Digitalis[1]) und Tinctura Cantharidum[2]) auf Herz und Niere wirken.

Am ersten Tage wurde Carmin intravenös eingespritzt, dann am nächsten Tage 0,2 Tinctura Cantharidum subcutan und 0,3 Tinctura Digitalis und 0,1 ccm pro 20 g Lithion carmin intravenös injicirt. Das Kaninchen schläft sogleich ruhig in der Ecke des Käfigs ein. Aussehen war kränklich, Nachmittag wieder Tinctura Cantharidum 0,1 ccm und

1) Digitalis: Thätigkeit des Herzens und der Arterien ist vermehrt. Die Wandungen des Herzens nähern sich stärker bei jeder Systole und entfernen sich ebenso sehr bei der Diastole, wodurch secundäre Hypertrophie erfolgt. Die Wirkung greift in der Gefässwand selbst an, die von einer Vagusreizung oder vom Vaguscentrum und den Herzmuskelganglien des Herzens abhängig ist.

2) Cantharidin: Nach Ellinger ruft es bei saurem Harn leicht eine sehr heftige hämorrhagische Nephritis hervor. An der Eingangspforte zeigt sich gar keine Reaction. Die Schädigung stellt sich zunächst als parenchymatöse Degeneration mit Nekrose der ausscheidenden Epithelien und Kernschwund dar.





Tinctura Digitalis 0,2 subcutan. In dieser Weise wurde 6 Tage lang je 1 mal Carmin, Tinctura Cantharidum 0,1—0,2 und Tinct. Digitalis 0,2—0,3 ccm eingespritzt, um zu sehen, ob man das allmählich gesteigert funktionirende Herz färben kann, und weitere Veränderungen an der Niere zu bemerken sind gegenüber gesunden Thieren bei gleicher vitaler Färbung. Zunächst beobachten wir die allmählich tiefer werdende Rosafärbung der Haut und sichtbaren Schleimhäute. Dann kommt die Steigerung des Pulses und Retention des dunkelbräunlichen Urins. Eiweiss im verdünnten Urin ist mit Koch- und Ringprobe nachweisbar. Das Thier wird getödtet und secirt. Herz zweimal so gross als normal, Consistenz hart, Höhlen dilatirt. Muskel sehr dick, durch Farbstoffe dunkelroth gefärbt. Aorta und Vasa vasorum dilatirt, diffus roth gefärbt. Niere vergrössert, hart, roth, Kapsel tief roth gefärbt. Die Harnblase ist mit dunkelrothem Urin gefüllt. Bauchmuskel stark angefärbt, besonders da, wo die Injectionsstelle liegt, ist das Bindegewebe stark körnig, theils diffus gefärbt. Andere Organe und Gewebe sind meist diffus roth. Mikroskopisch intramusculäres Bindegewebe im Vorhofe des Herzens gruppenweise stärker körnig in den Kernen gefärbt, in den Ventrikeln sind auch die Bindegewebszellen körnig, stärker als beim normalen Thier. Die Niere in den gewundenen Canälchen stärker fein roth körnig in den basalen Theilen der Harncanälchenepithelien. Daneben finden wir in geraden Canälchen mehrfach Cylinder mit grösseren Massen körnigen Farbstoffs. Jedoch ist die Färbung nicht gleichmässig, sondern fleckweise. Die Epithelien der Glomeruli unverändert. Kerne der gewundenen Canälchen zum Theil schwach gefärbt und zum Theil zu Grunde gegangen. Die Nierenkapsel körnig gefärbt. Aorta diffus schwach roth, keine körnigen Farbstoffe. In der Leber sind nicht nur die Sternzellen, sondern auch Leberzellen stellenweise im ganzen Zellleib mit feinkörnigem Farbstoff erfüllt. In den intramusculären Bindegewebszellen an der Punctionsstelle grobkörnige Ablagerung am Kern. In anderen Organen nur wenig in Bindegewebszellen. Carmin hat für Muskelgewebe keine Affinität, weil die Muskelzellen farblos und schwer färbbar sind.

2. Die Zellveränderungen, die durch Kal. chloratum[1]) und Digitalis erzeugt wurden, wurden mit Trypanblau und Carminsäure untersucht. Trypanblau und Carminsäure wurden zwei Tage lang und dazu vom zweiten Tage an täglich zweimal drei Tage lang 1,0 ccm 3 proc. Kal. chloratum und 0,2 bis 0,3 Digitalis subcutan eingespritzt. Das Thier entleerte geringe Mengen blauen Urins, die Haut und die Schleimhaut waren stark gefärbt; das Thier zeigte ein kränkliches Aussehen und eine Beschleunigung des Pulses. Bei der Section makroskopisch Herz und die Niere sehr stark gefärbt. Herz sehr gross, weich, dilatirt und blau gefärbt. Niere gross, hart und tiefblau. Mikroskopisch sind die Nierenkapseln theils tiefblau körnig, theils diffus. Die Rindentheile sind mit blauem Farbstoffsediment fleckweise blauroth gefärbt, in Glomerulis fanden sich rothe Kerne, und das Mark zeigt sich gleichmässig schwach blau. Die Epithelzellen im Rindentheil theils körnig, theils diffus blau mit dem rothen Kern, der in stärker afficirten Stellen

1) Kal. chloratum, parenchymatöses Nierengift, welches acute Nephritis hervorruft.



stark verändert und stark blau-röthlich ist. Zahlreiche Lumina der Harncanälchen sind mit roth und rothblau gefärbten hyalinen Cylindern ausgefüllt.

Herz: Im Pericard, Endocard und intramusculären Bindegewebe der Vorhöfe fanden sich massenhaft blaue Körnchen, besonders im Bindegewebe des rechten Vorhofs. Im Endo-, Pericard und intramusculären Bindegewebe des linken Ventrikels wenig Körnchen, im rechten Ventrikel mehr. Elastische Fasern in der Aorta und in den grossen Gefässen schön blau. Im Herzohr ist nicht nur das intramusculäre Bindegewebe, sondern auch die Musculatur diffus gefärbt. Peripherisches Bindegewebe und die Gefässe der Lunge, der Leber und des Muskels stark blau.

3. Darauf wurde mit Trypanblau nachgewiesen, wie Diphtherietoxin[1]) das Circulationssystem und die Niere angreift. Am ersten Tage wurde nur Trypanblau, am nächsten Tage 0,1—0,2 g Diphtherietoxin mehrmals täglich und Trypanblau subcutan eingespritzt, dem anderen Thier jeden Tag Carmin rubrum und Trypanblau und am zweiten Tage täglich zweimal 0,15 ccm Toxin und dann zweimal 2,0 Toxin und nochmals Toxin 0,2 eingespritzt. Nach der Section bemerkte man sehr intensive Färbung des Herzens, besonders auch der Herzkammern und Gefässe, ebenso der Lunge. Alle anderen Organe, besonders die Bauchorgane und die drüsigen, sowie die Muskeln verhalten sich wie die der normalen Fälle. Ausser der Pia mater und Plexus chorioides ist das Gehirn farblos, weiter ebenso die Knochen. In diesem Falle sind die elastischen Fasern in den Gefässen besonders deutlich. Herz gross, schlaff, dilatirt, tief dunkelblau gefärbt. Pericard, Endocard, intramusculäre Bindegewebszellen und Vasa vasorum in den Vorhöfen stärker gefärbt; in den Muskeln um den Kern wenig Carminkörnchen, sonst schwache, diffus blaue Färbung, der Ventrikelmuskel diffus blau und wenig körnig. Grosse Gefässe tiefblau, elastische Fasern und Bindegewebe sehr stark gefärbt. Bindegewebe tief, Muskel schwach diffus an der Injectionsstelle gefärbt. Niere vergrössert, hart, dunkelblau, besonders am Rindentheil, und hyperämisch. Pleura und Gefässwand in der Lunge schwach, Milz und Leber tief blau, Bauchorgane, Drüsen und Muskeln sehr wenig gefärbt. Mikroskopisch findet man in den Sternzellen der Leber und den gewundenen Kanälchen der Niere feine rothe und blaue Körnchen gruppiert, aber stückweise Schleifen, Schaltstück und Mark-

1) Diphtherietoxin: Die bei acuter Vergiftung auftretenden Veränderungen der Herzmuskeln beschränken sich auf parenchymatöse Trübung und dann fettige Degeneration, die nach 20 Stunden 1 mg pro 1 kg Thier auch in der Leber auftraten. Beim Herzmuskel ist die Untersuchung im frischen Zustand sehr wichtig, da sehr oft selbst ein sehr Geübter an einem fixirten und gefärbten Präparat nichts Abnormes erkennt. Die Veränderung war namentlich deutlich an Querschnitten. Die Vacuolen sind selten in den ganz acuten Fällen. In den Bindegewebsspalten des Myocards ist eine homogene Substanz im höchsten Grad der Zerstörung zu finden und schliesslich feine Fettkörnchen. Kern angeschwollen, blass gefärbt. Gefässe des Herzens: In der Adventitia und in Media eine ungewöhnlich grosse Anzahl von Leukocyten. Muskelzellen in der Media homogen. Bindegewebsspalten zwischen Muskelfasern zeigen seröse Durchtränkung oder fibröse Infiltration. Auch Hyperleukocytose. Leukocyten hauptsächlich mononucleär innerhalb der kleinsten Gefässe.



substanz der Niere schwach diffus gefärbt, mit stärkerer Kernfärbung in der Rinde, die starke Veränderungen zeigt. Glomeruli röthlich von Veränderung der Capillarschleifen. Alle drüsigen Organe stark gefärbt ausser Pankreas. Schleimhautzottenspitzen des Dünndarmes diffus roth, der von ausgeschiedenem Farbstoff im Darm gefärbt ist.

4. Wirkung des Adrenalins[1]) auf das Gefässsystem. Mit Trypanblau untersucht. Zuerst wurde nur Trypanblau, dann vom nächsten Tage Adrenalin pro Kilo 0,1 ccm (1000fach) subcutan zweimal und Trypanblau, drei Tage lang allmählich gesteigert, täglich 0,05—0,15 intravenös und subcutan injicirt. Nach der Section war das Herz gross, derb, dickwandig. Lumen eng. Die Vorhöfe und der rechte Ventrikel des Herzens schön gefärbt. Ebenso war die ödematöse Lunge[2]) stark bunt gefärbt, wie sie sich in anderen Fällen nie so gut färben liess. Pleura, Gefässe und Bronchialsecret tief blau. Leber, Niere, Milz und Pancreas tief gefärbt, dagegen glatte Muskeln schwach gefärbt. Elastische Fasern in den Gefässen tief gefärbt. Mikroskopisch färbt sich das Bindegewebe stark körnig. Das intramusculäre Bindegewebe in den Vorhöfen und Kammern färbt sich körnig am Kern, die Muskelfaser diffus blau, in dem rechten Ventrikel schwächer. Die Kerne in den Bindegewebszellen sind mit Farbstoff an beiden Enden dicht bedeckt. Nierenkaspeln und die gewundenen Harnkanälchenepithelien körnig gefärbt. Lungengefässe sind sehr stark blau gefärbt, erweitert und die Epithelien färben sich körnig, diffus vielfach die elastischen Fasern.

5. Veränderung des Herzes und der Leber nach Ductus choledocthusunterbindung[3]). Zuerst wurde Trypanblau und Carmin rubrum eingespritzt,

---

1) Adrenalin: Das functionell bei intravenöser Injection (0,0001) stärkste peripher gefässzusammenziehende Mittel übt daneben direct eine ausserordentliche kräftige Wirkung auf das Herz, welches durch die Durchschneidung der zugehörigen Nerven von dem vasomotorischen Centrum unabhängig gemacht ist. Diese directe Wirkung besteht in Beschleunigung und Verstärkung der Herzbewegung, die der Reizung der sympathischen Nervi accelerantes entspricht.

2) Lungenödem: Unter der Einwirkung von Pharmacis haben wir selten Gelegenheit, Lungenödem zu beobachten, nur durch gewissermaassen gewaltsame Eingriffe. Oedem der Lunge tritt vor Allem bei Herzgiften auf, wie bei CO_2, welches ja in concentrirtem Zustand rasch das Herz schädigt. Es ist bei der Einwirkung von Pharmaca durch Stauung im Lungenkreislauf infolge Erlahmens des linken Ventrikels bedingt. So ist nach Grossmann die Genese des durch Muscarin bei Hunden leicht zu erzeugenden Lungenödems als ein Stauungsödem aufzufassen. Die Stauung äussert sich in der Erhöhung des Blutdrucks in dem linken Vorhof, den Lungenvenen und der Arteria pulmonalis. Spasmus der Herzmusculatur.

3) Galle: Die Wirkung der Gallensäure trat auch nach Durchschneidung von Vagus und Sympathicus ein. Die Muskelschädigung durch Gallensäuren auf den motorischen Herznervenapparat wird als eine centrale Vagusreizung angenommen. Der von der concentrirten Galle getroffene Muskeltheil wird grau, trübe und verliert die Fähigkeit der Contraction, die durch die centripetale Nervenfaser und das Centralorgan vermittelt wird. Das durch Galle vergiftete Herz zeigt eine Aenderung der Reflexe auf sensiblen Nervenreiz. Kammermuskel blass, trüb und geschrumpft. Eine Schädigung der Muskelzellen des Sinusgebietes und eine durch Reizung der sensiblen Nervenendigungen hervorgerufene reflectorische Vagusreizung.

am nächsten Tage der Ductus choledochus doppelt unterbunden und durchgeschnitten. Nach einigen Tagen wird das Thier seciert. Dabei zeigt sich das Herz gross, dilatirt und blauröthlich gefärbt. Die linke Kammer ist sehr wenig gefärbt, die rechte stark, beide Vorhöfe viel mehr als bei normalen Thieren, sodass man schon eine nachweisbare Herzaffection annehmen kann. Intramusculäres Bindegewebe stark körnig gefärbt. Leber stark ikterisch, tief blauröthlich gefärbt, Milz, Niere, Lymphdrüsen und Pancreas tief blaubräunlich, aber Nebenniere und glatte Muskeln schwach gefärbt. Diffuse rothgefärbte Stellen sind in der Leber nicht vorhanden, sodass nach so kurzer Zeit noch keine wesentlichen Affektionen der Leberzellen stattgefunden haben. Dann wurde durch medicamentösen und Galleneinfluss die Leberzellenschädigung erforscht, indem zuerst Carmin rubrum und Trypanblau eingespritzt, am nächsten Tage wie vorher operirt und vor dem Durchschneiden des Ductus choledochus ein Gramm zweiprocentiger Cocainlösung nach der Leber zu injicirt, doppelt unterbunden und durchschnitten wurde. Nach zwei Tagen wird frisch untersucht. Herz sehr gross, am Vorhof sich stärker färbend. Pericard und Muskel blauröthlich, stark ikterisch gefärbt und intramusculäres Bindegewebe theils körnig, theils diffus gefärbt. Muskel schwach diffus gefärbt. Leber und Niere stark ikterisch und blaudunkelbräunlich. Subcutanes Bindegewebe und Lymphdrüsen sind tief gefärbt. Andere Organe sind meist sehr schwach, Lunge, Muskeln und Knochen garnicht gefärbt. Nierenepithelien in gewundenen Kanälchen und die Sternzellen in der Leber sind stark ikterisch, fleckweise röthlichblau und um die Kerne stark körnig gefärbt, vielfach besteht Kernschwund. In beiden Fällen konnte man acute Veränderungen — Verengerung, Ektasie oder Einriss der Gallencapillaren und Gallenaustritt zwischen die Leberzellen und Atrophie des Zellenprotoplasmas und andere Zellenveränderungen — nicht nachweisen. In diesem Falle hat die Galle nur geringe Zellenveränderungen in der Leber hervorgerufen, sodass die Sternzellen Trypanblau nicht diffus aufnahmen. Intensiv blau gefärbte Herde im Herzen kann man constatiren, welche durch Wirkung des chlolalsauren Natron auf das Myocard zu erklären sind.

6. Weiter untersuchten wir mit Carmin rubrum und Trypanblau die Nierenveränderungen nach Arterienunterbindung und subcapsulärer Cocaineinspritzung[1]). Zwei Tage lang wurde Carmin und Trypanblau eingespritzt, dann ein Ast der Nierenarterie doppelt unterbunden, durchschnitten und am unteren Pol subcapsulär Cocain bei einem Thier, bei einem anderen Crotonöl je 0,1 eingespritzt und die Einstichöffnung mit Collodium überpinselt. Am nächsten Tage wurden wieder beide Farbstoffe eingespritzt. Im Blut fanden sich körnige Niederschläge, Leukocytose und tiefblau gefärbte Leukocyten mit blauen Granula, im Knochenmark auch blauröthliche extracelluläre Sedimente, worin stellenweise tief gefärbte Leukocyten gefunden wurden. Niere und Kapsel tiefblau gefärbt. Die operirte Niere stark verkleinert, oben schlaff, unten derb, die Injectionsstelle des Cocains war blassröthlich mit der Rückenwand verwachsen. Auf der Schnittfläche fand man grosse längliche Infarkte an dem tiefen

1) Cocain: Allgemeines starkes Protoplasmagift.



Theil und nekrotische blassröthliche Theile, namentlich im Gebiete der unterbundenen Arterie. Die nekrotische und stellenweise hämorrhagische Stelle zeigte diffuse Röthung. An der Injectionsstelle circumscript diffus röthliche nekrotische Herde. Die Rinde der operirten Niere ist oben schmal, unten breit. Herz blau gefärbt, die Vorhöfe stärker gefärbt. Lungengefässe stark gefärbt, alle anderen Organe mehr oder minder blau gefärbt. Niere der operirten Seite wechselnd, deutlich in gewundenem Theil bald blau körnig, bald diffus gefärbt. In veränderten Zellen waren die Kerne stark gefärbt, während das Protoplasma nur leicht getönt ist. Wir haben nun die nach medicamentösem Angriff veränderte Stelle geschnitten. An der Injectionsstelle fand sich zunächst eine Uebergangszone mit Leukocyteninfiltration, wo die Gewebe nicht nekrotisch, aber sehr stark verändert sind. Dann folgt eine völlig nekrotische Zone, in der keine Kernfärbung mehr möglich ist und jede Färbung durch den Vitalfarbstoff fehlt, weil hier die Gefässe schon verstopft sind. In der Uebergangszone sind die Zellen diffus roth und die Kerne schwach, aber noch etwas intensiver gefärbt als das Protoplasma. In einzelnen Zellen ist der Kern stark und scharf begrenzt gefärbt. Noch weiter vom nekrotischen Herde entfernt, trifft man geringe Schädigungen der Zellen und findet mit Carminsäure gefärbte Kerne. Schliesslich findet sich in grösserer Entfernung wieder die normale Farbstoffkörnung in den Zellen. Hierbei haben sich die verschiedenen Harnkanälchen theils roth, theils blau gefärbt und bilden so ein auffallend buntes Mosaik. Ob die kleinen Erythroblasten bei starker Anämie und die degenerirten Erythrocyten mit Trypanblau färbbar sind, war noch nicht entschieden, während feststand, dass Leukocyten sich durch Trypanblau gut färben.

7. Pro 10 g 0,2 Trypanblau intravenös und subcutan 5 ccm Glycerin[1]) eingespritzt.

Starke Hämoglobinurie. Es färben sich im Blut die Leukocyten erst blassblau, allmählich tiefer blau. Die grossen und kleinen Leukocyten im Blut vermehren sich deutlich, auch die Hämoglobinurie wird allmählich stärker. Nunmehr wird wieder Trypanblau intravenös und Glycerin subcutan eingespritzt. Die gefärbten Leukocyten stellenweise blau gruppirt und dazu kernhaltige rothe Blutzellen einzeln oder zusammenhängend schwach blau gefärbt. Noch einmal Injection von Glycerin und Trypanblau. Leukocyten sehr stark gefärbt und vermehrt, das Blut blauroth gefärbt. Dann uninucleäre kleine rothe Blutkörperchen und polychromatophile punktirte Makrocyten in gefärbtem Serum schön blau gefärbt.

Einige Punkte sind noch bei der vitalen Färbung zu berücksichtigen. Man gab stets die Farbstoffmenge in geringer Dosis; zu berücksichtigen ist aber, dass nicht nur die einzelnen angewandten Stoffe recht verschieden sind, sondern auch die Wirkung von ihrer Menge abhängig ist.

1) Glycerin, das die Auflösung der rothen Blutkörperchen bewirkt, löst Hämoglobin nach Luchsinger, wenn es subcutan beigebracht worden ist. Nach Filehne werden das mit Glycerin durchtränkte Gebiet passirende Blutkörperchen durch wasserentziehende Kraft des Glycerins geschädigt und später im Blutserum aufgelöst. 8,3 bis 9,3 Glycerin pro 1 kg Thier tödtlich.



Mit der Steigerung der Farbstoffdosis erfolgt aber nicht eine entsprechend starke Steigerung in der Färbung der Nierenepithelien, denn nach der ersten Injection ist die Nierenfärbung schon maximal intensiv. Wenn man ein Thier lange Zeit mit Gift behandelt, ist es schwer, die funktionellen Veränderungen, soweit sie durch Medicamente bedingt sind, zu beurtheilen und zwar weil sowohl eine Gewöhnung der Gewebe an die Medicamente mitspricht, theils weil die Farbstoffe selbst die Gewebe schädigen. Bei steigender Farbstoffdosis nimmt natürlich der Einfluss der Farbe auf die Thätigkeit der Zellelemente zu, und wir erzielen ähnliche Wirkungen wie durch Injection von Medicamenten. Daher wird sich der zurückbleibende Farbstoff um so reicher anlagern, je häufiger die Einspritzung wiederholt wird und je grösser die Dosis ist. So färben sich die Gewebe nach langer Zeit und häufigen Injectionen besonders mit leicht resorbirbarem Farbmittel zu tief. Wenn Farbstoff in mässiger Verdünnung schwer resorbirt wird, hat er meist zu geringe Affinität für das Gewebe und zeigt eine für Zellveränderungen nicht charakteristische Färbung und Ungleichheit der Färbbarkeit. Wenn eine zu geringe Menge eingespritzt worden ist, so findet man schwer die für Zellschädigung charakteristischen Zustände des Gewebes. Deswegen sind die leicht resorbirbaren und nicht so giftigen Farbstoffe ausgewählt worden, um den functionirenden lebenden Zellzustand und die Functionsstörung der Zellen zweckmässig nachzuweisen. Nur muss die Farbe im Fixirungsmittel lebendig erhalten werden. Solche Farbstoffe, die in mässiger Dosis als Zellgift wirken, schwächen natürlich die Zellfunction des Thiers; falls daher die physiologische Resistenz der Organismen herabgesetzt ist, werden die Organismen im Allgemeinen für gewisse Injectionen empfänglicher und empfindlicher. Deswegen muss man die physiologischen und pathologischen Fälle controlliren. Wenn das mit hochgradig gut resorbirbarem Farbstoff injicirte und längere Zeit erhaltene Thier die Farbe im Organismus stark aufnimmt, magert es zusehends ab und stirbt endlich. Welche physiologischen Kräfte der lebendigen Zellen — mögen sie rein chemischer Natur (molekuläre Bindung) oder chemisch-physikalischer Natur sein — bei der vitalen Färbung in Betracht kommen, wissen wir noch nicht. Das aber können wir sagen: sobald sich functionell eine Zustandsänderung einer Zelle — bis zum Absterben — eingestellt hat, so müssen sich die Verhältnisse der Zelle zum Farbstoff auch verändern. Die physiologisch funktionierenden Zellen färben sich körnig, solange die Zellen intakt sind. Tritt eine Schädigung der Zellen ein ohne dass die Zellen abzusterben brauchen, ändert sich die Färbung. Die gelösten Farbstoffe im Blutstrom strömen in das Protoplasma und in die Kerne der Gewebszellen. Je lebhafter die Zellfunction wird, desto mehr fliesst die Farbstofflösung in die Zellen und verursacht Körnchenbildung in den Zellen. Wenn die Zelle der Farbstofflösung das Wasser entzieht, so liegt der Farbstoff in der Zelle als Fremdkörper. Wenn die Zelle abstirbt, kann eine Verbindung des Farbstoffes mit dem Eiweiss eintreten, die dann in dem freigewordenen Wasser des strukturlosen Protoplasmas sich diffus löst. Dazu kommt noch, das wir den Kern bei Lebenszeit färben können, obwohl er schwerer färbbar als Protoplasma ist. Deswegen kann man

auf Grund der diffusen Färbung feststellen, dass die Zellen ihre Structur verloren und eine functionelle Veränderung durchgemacht haben. Die Structur der Zelle kann man leider nicht beobachten, da die Zellen schon intra vitam des Organismus absterben. Bei Organerkrankungen kann man selbst bei einzelnen Zellen diese verschiedenen Phasen der Färbung feststellen. Die Farbstoffe haben dabei eine specifische Gewebsaffinität und das Absterben der Zellen geschieht gewöhnlich in grosser Menge. Da nun das lebende Gewebe nach specifischer medicamentöser Einwirkung sich stark färbt, so können wir die Functionszustände der Zellen mancher Organe intra vitam und auch die Wirkung der Medicamente für specifische Gewebszellen genau studiren.

Das Herz wechselt in der Intensität seiner Färbung nach Einwirkung der Medicamente von Fall zu Fall. Wenn es mehr Arbeit leistet, zeigt es eine tiefere blaue und zwar körnige Färbung im Bindegewebe als im normalen Zustande. Da man den Herzmuskel immer diffus färben kann und körnige Anhäufung des Farbstoffs im Muskel nicht auftritt, so könnte man annehmen, dass die diffuse Färbung eine cadaveröse oder Conservirungserscheinung sei. In den Lungen sieht man meist nur einen blassbräunlichen Schimmer, nur bei den Adrenalinversuchen sind beide Lungen ödematös, die Gefässwände sind blau gefärbt. So konnte man mit Trypanblau die elastischen Fasern vital färben. Wenn Trypanblau eingespritzt worden ist, lässt sich von der blaubräunlichen geronnenen Blutmasse hellblaues Serum abheben, eventuell könnte diese Lösung in die Gewebszellen gelangen und sie färben. In Fällen, wo Hämoglobinurie auftrat, waren nicht nur Leukocyten, sondern auch junge, kleine, uninucleäre, grosse und degenerirte rothe Blutkörperchen auch im circulirenden Blute gefärbt. Die Niere wird physiologisch meist in der Rinde vital gefärbt und die Farbstoffe gelangen aus den Tubuli contorti I. und II. Ordnung nach der Papillenspitze und auch aus den perivasculären Lymphscheiden werden sie ausgeschieden, wie von Heidenhain mit Indigocarmin (Monographie: Plasma und Zellen) und von E. Goldmann beschrieben wurde. Bei verschiedenen Affectionen trat eine mehr fleckweise Färbung ein. Die Leberkapsel wird von mehrfachen Schichten von Zellen gebildet, und zwischen den Balken sieht man die sternförmigen Gebilde der Kupffer'schen Zellen, deren Protoplasma mit mannigfaltigen Granula gefüllt ist. Die im Blut fein vertheilten Substanzen und Pigmente wurden in dem granulirten Protoplasma dieser Zellen rasch festgehalten. Der Dissé'schen Ansicht nach sind die Kupffer'schen Zellen als Endothelzellen der Pfortadercapillaren erkannt worden. Die Sternzellen in der Leber haben eine ähnliche lebhafte Affinität für Farbstoffe wie Bindegewebszellen. Die Pfortadercapillaren in der Leber zeichnen sich durch leichte Färbbarkeit aus. Die Milz wechselt in Bezug auf die Farbe von Fall zu Fall, ebenso wie an Grösse und an Vergrösserung oder Zurückbildung der Milzknötchen. Gastrointestinaltractus gleichmässig blassblau, etwas stärker im Dickdarm als im Dünndarm, besonders an der Serosa. Während für gewöhnlich die Farbe des Darminhalts im Wesentlichen auf die Galle zurückzuführen ist, so erfolgt bei den Vitalfärbungen eine Ausscheidung des Farbstoffs von der Blutbahn direct in den Darm. An den



Augen färben sich Kammerwasser, Conjunctiva, Sclera und Iris. Die Haut und Schleimhäute haben eine diffuse Färbung in verschiedener Intensität, die papillare Schicht der Cutis schwächer als die reticulirte. Bindegewebszellen der Fascien und fibröse Häute werden gut gefärbt. Die Zellen des subcutanen lockeren Bindegewebes färben sich noch stärker. Wenn die Beeinflussung der Muskelfasern durch Medicamente hochgradig und die Muskelthätigkeit stark ist, nimmt das intramusculäre Bindegewebe mehr Farbstoff auf und dann ist auch das Muskelgewebe diffus gefärbt.

Physiologisch werden meist stark die intramusculären Bindegewebszellen gefärbt, welche die Ernährung des Parenchyms vermitteln und energische Oxydationswirkung ausüben. Wenn der Muskel Arbeit leistet und potentielle Energie aus dem Blute braucht, so tritt auch die Bindegewebszelle gewissermassen als Katalysator in Function. Die vitale Färbung der Bindegewebszelle giebt uns dabei ein Spiegelbild dieser intermediären in der Bindegewebszelle sich abspielenden Stoffwechselvorgänge; so sieht man bei stark arbeitenden Muskeln eine starke Zunahme der Färbung. Diese Bindegewebszellen, die auf chemotaktischen Reiz viel Farbstoffe aufnehmen, sind im Einzelnen verschieden — rundlich, spindelförmig, fadenartig und unreif — aber die reifen Fibroblasten als Schutzsubstanz färben sich nicht gut. Es ist ungemein schwierig, die Bindegewebselemente — Wanderzellen, Pyrollzellen u. a. — morphologisch und histologisch zu differenziren. Aber überhaupt sind die lebhafteren Bindegewebszellen, namentlich fixe Bindegewebszellen von Renault, die Drüsenthätigkeit haben, oder die fermentativen secretorischen Bindegewebszellen von Schultze vital leicht färbbar.

Am Herzmuskel färbt sich neben dem Bindegewebe das Muskelsarcoplasma dann diffus, wenn der Muskel abstirbt; man kann sich das bei der vitalen Färbung so erklären, dass gewissermassen die mit Farbstoff übersättigten Bindegewebszellen den intermediären Stoffwechsel nicht mehr aufrecht erhalten konnten. Ausser den Bindegewebszellen spielen auch die Leberendothelien und Nierenepithelien für den intermediären Stoffwechsel eine grosse Rolle. Während die elastischen Fasern in den Gefässen mit Trypanblau sich schön färben, kann man nicht die Endothelzellen der Gefässe färben, es müssen also die Gefässendothelien das direct vom Blut einwirkende Gift von der Gefässwandung fernhalten, und der Farbstoff kann nur von den Vasa vasorum in die elastischen Fasern und in die Muskulatur eindringen. Die leichte Färbbarkeit der Leberendothelien dagegen spricht für eine innere Secretionsthätigkeit nach Analogie der Filtrationsthätigkeit der Nierenepithelien für den Stoffwechsel. Wie die oben erwähnten scheinen auch die Darmepithelien für den äusseren Stoffwechsel eine grosse Rolle zu spielen. Deswegen sind die äusseren und Schleimhautepithelien nach aussen secretorisch wirkende Schutzsubstanzen. Die meist linsenförmigen Lymphdrüsen, die an den Seiten der Lendenwirbelsäule und am Halse liegen, nehmen in den Reticulumzellen eine starke Färbung an, indem sich in dem verästelten Protoplasmaleib Fasern differenziren. Die Reticulumzellen, die eine elective Färbung nehmen, hielt Ribbert für Endothelzellen, die die Rolle von Capillarendothel

haben und körniges Carmin und Kohlenstaub in dem Lymphstrom zurückhalten. Es haben also, nach der vitalen Färbung zu urtheilen, Reticulumzellen im lymphoiden Gewebe die gleiche Bedeutung wie die Bindegewebszellen. Obgleich wir nicht wissen, was die Granula der oben genannten specifischen Zellen für das Leben bedeuten, ist doch diese Granulafärbung ein Schädigungseffect der speciellen Zellfunctionen, die vom abgelagerten Ausscheidungsproduct der Zellen in Folge der chemischen Reaction oder der structurellen Protoplasmaveränderungen herrührt. Nach Beobachtung an Larven von Fischel, dass gefärbte Granula nach langer Zeit zur Metamorphose und zur Nahrungsstörung führten, ruft die Affinität des Plasmaelements für Farbstoffe die functionelle Störung hervor. Vitale Färbung ist ebenfalls durch Lebensthätigkeit bedingt, und ohne ein physiologisches Moment kommt sie nicht zu Stande. Wenn also die specifische Beschaffenheit der Zellen zerstört wird, zeigt sich eine Farbenveränderung. Bei Veränderung des physikalisch-chemischen Charakters in den Zellen wird die Lösung basischer Farbstoffe in Serumalbumin in den Zellen ausfallen. Da chemische Umsetzung zwischen Eiweiss und Farbstoff vom Säuregrad der Zellen abhängig ist, wird die Färbbarkeit durch der Einfluss der medicamentösen Schädigung geändert. Also bei lebhaften Stoffwechselvorgängen, bei denen sich die CO_2 in Zellen vermehrt, müssen sich die Farbstoffe in grossen Mengen in den Zellen anhäufen.

Wie oben beschrieben, ist das Sauerstoffbedürfniss innerhalb der einzelnen Organismen sehr verschieden. Herz- und Körpermuskel sind mit Sauerstoff beladen, dagegen Lunge, Leber, Drüsen und Fettgewebe stark reducirende Organe. Dieser Stoffwechsel wird nicht nur innerhalb des Gewebes, sondern auch in der Blutbahn ausgeführt. Bei starker Hämoglobinurie treten die roth gefärbten uninucleären Zellen in der Blutbahn hervor. Nach der bisherigen Kenntniss kommen die jungen lebhaften, kleinen, uninucleären, rothen Blutkörperchen, die viel Sauerstoff brauchen, bei starker Anämie aus dem Knochenmark, also die uninucleären kleinen rothen Blutkörperchen müssen bei Hämoglobinurie in der Blutbahn am Stoffwechsel theilnehmen und für den Körper mehr Sauerstoffbedürfnisse erfüllen. Und ebenso nehmen diese rothen Blutzellen bei vitaler Färbung mehr Farbstoffe auf. Ausserdem konnte man hier auch degenerirte punctirte Makrocyten färben.

Deswegen scheinen bei der Giftwirkung die Bindegewebszellen, die Leberzellen, die Nierenepithelien und Drüsenendothelien überhaupt eine grosse Rolle zu spielen, weil die Farbstoffe für diese Zellen meist specifische Affinität haben. Wenn also ein Fremdkörper in die Blutbahn eindringt, wie Gift oder Bakterien, muss er zuerst die lebhaft reagirenden Zellen ergreifen. In der Niere jedoch greift er direct die Nierenepithelien primär an, nicht durch Vermittelung der Bindegewebszellen, und so entsteht primär in den Epithelien der gewundenen Kanälchen am Kern eine pathologische Veränderung, so bei der Nephritis, weil die interstitiellen Bindegewebszellen vital in der Niere nicht gefärbt sind. Bei Lebererkrankungen und bei Lymphdrüsenerkrankungen sind Endothelien und Reticulumzellen zuerst betheiligt.

Ferner können wir nach den obigen experimentellen Erfahrungen mit verschiedenen Medicamenten die pathologische Frage erörtern, wie sich die vitale Nierenkernfärbung mit Carminsäure, die vitale Trypanblaufärbung der elastischen Fasern des Herzens und der Gefässe, die vitale Färbung der rothen Blutkörperchen bei Hämoglobinurie, die Farbenveränderung in den Zellen nach Einwirkung verschiedener Medicamente verhält. Die medicamentöse Wirkung auf die Zellenfunction, auf den Stoffwechsel, das Lungenödem unter dem Einfluss von Adrenalin und die unbekannte Myocardveränderung bei Ikterus konnten wir studiren. Ob aber die Zellen abgestorben sind oder nur leichter beschädigt waren, ob mehr eine functionelle als eine anatomische Veränderung anzunehmen ist, können wir aus der Farbe schliessen. Anatomisch war dies alles bisher schwer zu beobachten, aber es ist möglich durch Vital-Färbung, nicht nur die anatomische Veränderung, sondern auch die functionelle Störung histologisch zu erforschen, da die starke Farbstoffkörnchenausscheidung und die diffuse Färbung das Merkmal der starken functionellen Schädigung des intracellulären Eiweisses ist.

Literaturverzeichniss.

1. Ribbert, Normale und pathologische Physiologie und Anatomie der Niere. Bialiotheca Medica C. 1896. H. 4.
2. Schilling, Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupffer'schen Sternzellen, besonders der menschlichen Leber. Virchow's Arch. 1909. Bd. 196. S. 1.
3. Pick, Zur Kenntniss der Leberveränderung nach Unterbindung des Ductus choledochus. Zeitschr. f. Heilk. 1890. S. 123.
4. Beloussow, Ueber die Folgen der Unterbindung des Ductus choled. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1881. S. 260.
5. Gerhardt, Ueber Leberveränderung bei Gallengangsunterbindung. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1892. Bd. 30.
6. Eppinger, Weitere Beiträge zur Pathogenese des Icterus. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. 1903. Bd. 32. S. 123.
7. Derselbe, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallencapillaren usw. Ziegler's Beitr. 1902. Bd. 31.
8. Japic, Normale und pathologische Histologie der Gallencapillaren. Ziegler's Beitr. 1903. Bd. 33.
9. Tischner, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Leber. Virchow's Archiv. 1906. Bd. 170. S. 90.
10. Sauerling, Ueber multiple Nekrose in der Leber bei Stauungsicterus. Virchow's Archiv. 1894. Bd. 137. S. 155.
11. Gerhardt, Leberveränderung bei Gallengangsunterbindung. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1892. Bd. 30.
12. Bauer, Veränderung der Leber nach Unterbindung des Ductus choledochus. Dissertation Rostock 1882.
13. A. Binder, Vitale Färbung mit Neutralroth an der Zungenmusculatur des Frosches. Centralbl. 1909.
14. Höber und Königsberg, Farbstoffausscheidung durch die Nieren. Centralbl. 1905. Bd. 108.



15. Schlecht, Experimentelle Untersuchung über die Resorption und Ausscheidung des Lithioncarmins unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Ziegler's Beiträge. 1907. Bd. 4c.
16. Maximow, Ueber die Zellenformen des lockeren Bindegewebes. Verhandlungen der anat. Gesellschaft zu Genf. 1905.
17. Derselbe, Untersuchung über Blut und Bindegewebe. Arch. f. mikrosk. Anat. 1907. Bd. 72.
18. Renault, Les cellules connectives rhagiverines. Arch. d'anat. microsc. T. 9. F. 3 et 4.
19. Ehrlich, Das O-Bedürfniss des Organismus. Berlin 1885.
20. Derselbe, Ueber die Beziehung von chemischer Constitution, Vertheilung und pharmakologische Wirkung. Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
21. Saxer, Ueber die Entwickelung und den Bau der normalen Lymphdrüsen und die Entstehung der rothen und weissen Blutkörperchen. Anatom. Hefte von Merkel und Bonnet. Bd. 6. H. 19.
22. Michaelis, Die „vitale Färbung", eine Darstellungsmethode der Zellgranula. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwickelungsgesch. 1900. Bd. 25.
23. Kupffer, Ueber die sogen. Sternzellen der Säugethierleber. Arch. f. mikrosk. Anat. 1899. Bd. 54.
24. Overton, Studien über die Aufnahme der Anilinfarben durch die lebende Zelle. Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik. Bd. 34. H. 4.
25. Ruzicka, Zur Frage der Färbbarkeit der lebendigen Substanzen. Zeitschr. f. allg. Physiol. v. Verworn. 1904. Bd. 4.
26. Heidenhain, Ueber chemische Umsetzung zwischen Eiweisskörpern und Anilinfarben. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 2. H. 2.
27. Derselbe, Plasma und Zellen. Jena 1907.
28. Plato, Ueber die vitale Färbbarkeit der Phagocyten des Menschen und einiger Säugethiere mit Neutralroth. Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 56.
29. Weidenreich, Studien über das Blut und die blutbildenden und zerstörenden Organe. Pflüger's Archiv. 1905. Bd. 65.
30. Derselbe, Das Schicksal der rothen Blutkörperchen im normalen Organismus. Anat. Anz. 1903. Bd. 54.
31. Derselbe, Zur Kenntniss der Zellen mit basophiler Granulation im Blut und Bindegewebe. Folia haematologica. 1908. Bd. 5.
32. Schridde, Ueber Regeneration des Blutes unter normalen und pathol. Verhältnissen. Centralbl. f. Pathol. 1908. Bd. 19.
33. Fischer, Fixirung, Färbung und Bau des Protoplasmas. Jena 1899.
34. Ribbert, Die Ausscheidung intravenös injicirten gelösten Carmins in den Geweben. Zeitschr. f. allg. Physiol. 1904. Bd. 4. S. 201.
35. Schultze, Die Oxydasereaction an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie. Ziegler's Beiträge. 1909. Bd. 45.
36. Arnold, Weitere Beobachtungen über vitale Granulafärbung. Anat. Anz. 1899. Bd. 16.
37. Derselbe, Granulafärbung lebender und überlebender Gewebe. Virchow's Arch. 1900. Bd. 159.
38. Derselbe, Ueber die vitale Granulafärbung in den Knorpelzellen, Muskelfasern und Ganglienzellen. Arch. f. mikrosk. Anat. 1901. Bd. 85.
39. Derselbe, Weitere Mittheilungen über vitale und supravitale Granulafärbung.



Anat. Anz. 1901. Bd. 24. Für die weiteren Arbeiten von Arnold siehe Arnold's anatom. Anz. 1907. Bd. 31.

40. Metzner, Die Absonderung und Herausbeförderung des Harns. Nagel's Handbuch. 1906. Bd. 2.
41. Marchand, Ueber Plasmatocyten, Mastzellen und Phagocyten des Netzes. Verhandlungen der Deutschen Pathol. Ges. 1901.
42. Fischel, Untersuchung über vitale Färbung. Ebendaselbst. 1901. H. 52 u. 53. S. 47 u. 530.
43. Derselbe, Encyklopädie der mikroskopischen Technik unter „vitale Färbung". 2. Aufl.
44. Schäfer, The present condition of our knowledge regarding the function of the suprarenal capsules. Brit. med. journn. 1908.



XX.

Aus der therapeutischen Facultätsklinik der Universität Moskau.

Beiträge zur Urobilinfrage.

II. Mittheilung.

Von

G. Fromholdt.

Es ist eine bekannte klinische Thatsache, dass bei complettem Gallengangsverschluss die Urobilinausscheidung im Harn aufhört. Wird dieser Zustand völliger Acholie durch solche Krankheitserscheinungen complicirt, die erfahrungsgemäss gesteigerte Urobilinausfuhr im Harn nach sich ziehen, so bleibt doch die erwartete Urobilinurie in diesem Falle aus, und das Pigment erscheint im Harne nur dann, wenn sich der Gallengang wieder öffnet. Dabei ist es gleichgültig, durch welche Processe der Choledochusverschluss bedingt war; wesentlich ist, dass der Darm frei von Galle bleibt.

Das Verdienst, dem Grunde dieser Erscheinung experimentell nachgegangen zu sein, gebührt Fr. Müller. Müller sagte sich: wenn die Urobilinurie nur darum aufhört, weil die Galle mit ihren Pigmenten nicht in den Darm gelangt, so sollte man erwarten, dass eine Urobilinbildung und Ausscheidung auch dann zu Stande käme, wenn das fehlende Secret dem Darm künstlich, per os, zugeführt wird. Das zur Entscheidung herangezogene Experiment bestand in Verabfolgung von frischer Schweinegalle an einen Patienten mit complettem Gallengangsverschluss. Bei täglicher Einfuhr von 25 bis 125 ccm Galle erschien das Urobilin vom dritten Tage im Harn und verschwand einen Tag nach Abbruch des Experiments (1). Abgesehen von dieser grundlegenden Beobachtung Müller's finde ich in der mir bekannten Literatur das Experiment nur noch ein Mal wiederholt und zwar durch Hildebrandt (2), der bei gleichen Versuchsbedingungen (volle Acholie) schon drei Stunden nach Eingiessung von 70 ccm frischer Schweinegalle im Harn Urobilin nachweisen konnte. Es war angebracht, den Versuch zu wiederholen.

In diesem und in den folgenden Versuchen, die alle bei starkem Icterus vorgenommen sind, wurde immer ein Theil des gemischten Tagesharns untersucht. Die Untersuchung bestand darin, dass nach Ausfällen des Gallenpigments mit Barytmischung (Baryumhydratlösung gesättigt 2 Vol + Baryumchloridlösung gesättigt 1 Vol) das mit Salzsäure schwach

angesäuerte Filtrat auf Urobilin geprüft wurde (nach Nencki). Eine zweite Probe des Filtrats diente zur Anstellung der Reaction mit Dimethylaminobenzaldehyd nach Ehrlich. Beide Reactionen galten nur dann als beweisend, wenn spectrale Erscheinungen vorhanden waren. Faeces wurden mit saurem Alkohol verrieben, nach 24 Stunden filtrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade eingeengt, mit Barytmischung behandelt, filtrirt, angesäuert und spectroskopisch untersucht (3).

Tn—off. Cancer pancreatis. Nachdem während einiger Tage im Harn und in den Fäces kein Urobilin nachgewiesen werden konnte, begann am 20. 3. 1910 der Versuch.

Datum	Harnurobilin	Urobolin in Fäces	Bemerkungen
1910			
20. 3.	0	—	20 ccm frischer Schweinegalle per Sonde eingeführt
21. 3.	0	+	40 ccm Galle eingeführt
22. 3.	0	—	60 ccm Galle eingeführt, der Harn vom 21.—22. trübt sich beim Ansäuern
23. 3.	0	+	40 ccm Galle, Trübung beim Ansäuern stärker
24. 3.	Saures Urobilinspectrum? Zn-Spectrum obs.	+	60 ccm Galle, Trübung beim Ansäuern stark
25. 3.	Deutliche Spectra des sauren und Zn-Urobilin	+	60 ccm Galle, Trübung id.
26. 3.	Sehr deutliche Urobilinreaction, Urobilinband schon im angesäuerten Filtrat nach Barytbehandlung sichtbar, Ehrlich's Reaction +	+	Keine Galle mehr eingegossen, Trübung id.
27. 3.	Starke Urobilinreactionen, Ehrlich's Reaction 0	+	Trübung id.
28. 3.	Urobilin?	+	Trübung schwächer
29. 3.	do.	kaum	Trübung schwach
30. 3.	0	—	id.

Das Resultat des Versuches entspricht also dem, was von Fr. Müller beschrieben ist: nach der fünften Eingiessung erschien im Harn Urobilin. Ergänzend kann hinzugefügt werden, dass dabei im Harn auch Urobilinogen auftritt.

Es ist nicht ohne weiteres klar, was für Schlüsse aus diesem Experiment gezogen werden müssen. Zunächst ist es schwer, die auftretende Urobilinurie, die doch sicher als stark bezeichnet werden muss (Urobilinspectrum im Harn nach Barytbehandlung beim Ansäuern direct sichtbar), mit einem Pigmentüberfluss im Darm zu erklären: denn 20 bis 60 ccm Galle p. d. führen wohl kaum zu einer „Pleiochromie des Darms", selbst wenn man annimmt, dass Schweinegalle an Pigmenten reicher sei als es beim Menschen der Fall ist.

Ferner zeigte sich im Verlaufe des Versuches eine, wie es scheint, bisher unbeachtete Erscheinung. Vom dritten Beobachtungstage trat, nämlich, beim Ansäuern des Harns mit Salzsäure (direct oder nach vorangegangener Barytbehandlung) eine intensive weissliche Trübung auf. Dieselbe verschwindet bei Alkoholzusatz und hängt wahrscheinlich von Gallensäuren resp. deren Derivaten ab. Genaueres wurde über die Natur des ausgeschiedenen Körpers nicht festgestellt. Es wurde versucht, den Harn mit Ammoniak und Bleiessig auszufällen und den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag mit Alkohol auszukochen. Das Filtrat der Auskochung trübte sich bei Aetherzusatz, gab aber keine unzweideutige Pettenkofer'sche Reaction.

Dieser im Harn erscheinende Körper liess Zweifel aufkommen, ob denn wirklich der positive Ausfall des Experiments von der Anwesenheit der Gallenpigmente im Darm abhänge, ob nicht vielmehr die aufgetretene Urobilinurie eine toxische Erscheinung sei, ein Zeichen davon, dass der Organismus durch die eingeführte Galle in irgend einer Weise zur Urobilinbildung gereizt würde. Dass die Galle ein Reizmittel für die Leber, ein Cholagogum, ist wird angenommen.

Es resultirte hieraus die Frage, wie das Experiment ausfallen würde, wenn statt nativer, von Pigment befreite Galle genommen wäre. Zum Versuch geeignet erwies sich Fel suis depuratum Merck. Das gelbliche Pulver liess sich mit Extr. Liquirit. gut zu Pillen formen, welche anstandslos vertragen wurden.

II. Tich—. Cancer pancretias (wurde später operirt). Nachdem während einiger Tage Harn und Fäces sich urobilinfrei erwiesen hatten und auch Calomelgaben zu keiner Choledochuseröffnung führten, begann am 27. 4. 1910 der Versuch.

Datum	Urobilin im Harn	Bemerkungen
1910		
27. 4.	0	Fel suis depurat. 0,5 × 4 in Pillen
28. 4.	0	0,5 × 8, Harn trübt sich beim Ansäuern
29. 4.	0	0,5 × 12, Trübung stärker
30. 4.	0	0,5 × 16, Trübung stark
1. 5.	0	0,5 × 20, Trübung stark
2. 5.	0	Keine Pillen mehr, Trübung stark
3. 5.	0	Trübung vorhanden

Hier zeigte sich die beschriebene Trübung nach Säurezusatz schon nach den ersten 4 Pillen, ohne aber in der Folge von Urobilinausscheidung begleitet zu sein. Der erwähnte Zweifel fällt darum weg.

Eine zweite Frage, die berücksichtigt werden musste, ist die nach der möglichen Bedeutung der mit der Galle eingeführten Lipoïde, hauptsächlich des Cholesterins. Ein Connex der Lipoïde mit dem Pigmentstoffwechsel ist nicht ausgeschlossen. Der unten beschriebene Versuch bestand darin, dass täglich 0,5 Cholesterin in Ol. amygdal. dulc. gelöst



und mit Eigelb und 150 ccm Wasser zur Emulsion verrieben, gereicht wurden.

III. S—a. Cancer hepatis primar. (Section). Stuhl und Harn während langer Zeit urobilinfrei gefunden. Vom 26. 11. bis 3. 12. 1910 bekam die Kranke täglich 0,5 Cholesterin, ohne dass Urobilinurie erzielt wurde.

Nachdem so wenigstens einige der wichtigen Gallenbestandtheile berücksichtigt sind, bleibt es also am wahrscheinlichsten, die im Versuche Fr. Müller's auftretende Urobilinurie mit der Anwesenheit von Gallenpigmenten im Darm in Zusammenhang zu bringen, wie es ja auch von jeher geschehen ist.

Weitere Versuche hätten darin zu bestehen, dass Kranken mit acholischem Darm per os das Pigment des Darms, Urobilin (Stercobilin), eingeführt würde. Leider ist die künstliche Bereitung dieses Pigments aus Bilirubin ein ungelöstes Problem. Es bleibt darum nichts Anderes übrig, als Untersuchungen mit einem Körper anzustellen, der in seinen hauptsächlichen (eigentlich in allen näher untersuchten) Eigenschaften dem Urobilin gleich sein würde. Als solches kann das reducirte Bilirubin gelten. Einige Versuche damit sind schon mitgetheilt (4). Zunächst muss Einiges über die Reduction von Bilirubin gesagt sein.

Maly, der Entdecker des Hydrobilirubins, empfahl zu dessen Bereitung eine wässerige Bilirubinsuspension einige Tage zuerst in der Kälte, dann auf dem Wasserbade mit Natriumamalgam zu reduciren. Nachdem die Gmelin'sche Reaction verschwunden, sollte die Lösung filtrirt und das entstandene Hydrobilirubin durch Ansäuern mit Salzsäure ausgeflockt werden. In seinen Eigenschaften ist der durch Reduction gewonnene Farbstoff vom Urobilin kaum zu unterscheiden (5). Darauf wurde aber von Disqué (6) der Einwand gemacht, dass der Reductionsprocess nicht so einfach verlaufe, wie Maly es sich vorgestellt; besonders das Ende der Reaction ist nicht genau festzustellen und Disqué betonte, dass bei weitgehender Reduction man schliesslich zu einer hellgelben Lösung gelangt, die erst unter Sauerstoffabsorption ein urobilinartiges Pigment liefert. Disqué sprach also als Erster von einem künstlich bereiteten Körper mit dem Charakter eines Urobilinchromogens. Nachdem das Dimethylamidobenzaldehyd als ein Reagens auf Urobilinogen erkannt war, zeigte sich, dass bei Reduction von Bilirubin im Reductionsgemisch die Ehrlich'sche Reaction positiv ausfällt (7). Es ist also möglich, durch Reduction aus Bilirubin sowohl Urobilin- als Urobilinogen-artige Körper zu erhalten.

Die beiden Körper oder Körperklassen können auf folgende Art bereitet und von einander isolirt werden:

1,0 Bilirubin wird mittels einiger Tropfen Natronlauge (10 pCt.) gelöst und zu 400 ccm mit Wasser verdünnt. Nachdem die Lösung mit einer 3 cm dicken Schicht flüssigen Paraffins bedeckt ist, wird sie mit 200 g Natriumamalgam (3 pCt.) versetzt und 12 Stunden der Turbinenrührung bei gewöhnlicher Temperatur unterworfen. Die Flüssigkeit sieht nach dieser Zeit etwa bernsteingelb aus. Nachdem durch ein nasses

Filtrum vom Paraffin abfiltriert ist, wird ganz schwach mit Salzsäure angesäuert und mit reinem Ammoniumsulfat vollständig ausgesalzen. Die fleischfarbigen Flocken werden abgenutscht, mit neutraler gesättigter Ammoniumsulfatlösung nachgewaschen und im Vacuum über Calciumchlorid getrocknet. Die trockene salzhaltige Mischung wird gepulvert, mit Alkohol angerieben und mit Chloroform möglichst vollständig extrahirt. Nachdem die filtrirte Lösung im Vacuum bei gewöhnlicher Temperatur möglichst eingedunstet ist, folgt die Trennung des Pigments vom Chromogen. Unter beständiger Rührung wird zum Chloroformextract trockner Petroleumäther hinzugefügt; hierbei bleibt das Chromogen in Lösung, während das urobilinartige Pigment in ledergelben Flocken ausgefällt wird. Zur Isolirung des Chromogens wird die Fällung abfiltrirt und das Filtrat entweder im Vacuum zur Trockne verdampft oder im Dunkeln der freiwilligen Verdunstung überlassen. Dabei erhält man am Boden der Abdampfschale einen gelben Firniss mit deutlicher Neigung zu Krystallisation an den Rändern.

Das abfiltrirte Pigment, welches zweckmässig in derselben Weise noch einmal umgefällt wird, zeigt die Eigenschaften des Urobilins.

Das Chromogen giebt selbst in sehr beträchtlicher Verdünnung positive Ehrlich'sche Reaction. In wässeriger oder alkoholischer Lösung verwandelt es sich am Lichte in ein Pigment, das sich wie Urobilin verhält: es fluorescirt in ammoniakalischer Lösung bei Anwesenheit von Zinckchlorid und giebt das sogen. saure und metallische Spectrum des Urobilins. Aehnliche Stoffe sind schon beschrieben worden, am eingehendsten wohl von Nencki und Zaleski (8), die, abgesehen von chemischer Erforschung, auch schon biologische Experimente mit ihm anstellten.

Sowohl mit dem Pigment als auch mit dem Chromogen habe ich eine Reihe klinischer Untersuchungen vorgenommen (die chemische Untersuchung wird fortgesetzt).

An erster Stelle seien 2 Experimente mit dem Pigment angeführt. Der Versuch bestand darin, dass bei voller Acholie per os Pigment gereicht wurde und zwar entweder in schwach alkoholischer, alkalischer, wässeriger Lösung, oder in alkalischer Emulsion mit Eigelb und etwas Syrup. simpl. Zusatz von Eigelb erwies sich vortheilhaft, weil dadurch die Ausfällung durch sauren Magensaft etwas angehalten wird.

IV. S—off. Cancer recti mit complettem Choledochusverschluss durch Metastasen (Autopsie). Harn völlig urobilinfrei.

Datum	Urobilin im Harn	Aldehyd-reaction	Bemerkungen
1911			
21. 1.	0	0	Bekommt 0,2 Pigment in Eieremulsion
22. 1.	0	0	„ 0,2 „ „
23. 1.	0	0	„ 0,2 „ „
24. 1.	0	0	Kein Pigment mehr

Die vom Kranken im Ganzen genommenen 0,6 Pigment, die zu keiner Pigmentausscheidung führten, hätten gereicht, um 60 Liter Wasser intensiv zu färben; so intensiv, dass darin das saure Urobilinspectrum (in centimeterdicker Schicht) als ganz dunkles Band erscheinen würde.

V. T—off. Cancer pancreatis. Derselbe Kranke, an dem Versuch I gemacht wurde.

Datum	Urobilin im Harn	Urobilin in Fäces	Bemerkungen
1910			
31. 3.	0	Acholisch	0,2 Pigment in alkoholisch-wässeriger Lösung stündlich 1 Esslöffel
1. 4.	0	Fäces braun, Urobilinreaction +	do.
2. 4.	0	+ +	do.
3. 4.	0	+ +	do.
4. 4.	0	+ +	do.
5. 4.	0	Keine Fäces untersucht	Kein Pigment gereicht

Also derselbe Kranke, an dem Versuch I positiv ausgefallen war, erwies sich gegen Einfuhr von reducirtem Bilirubin ganz unempfindlich und eine Ausscheidung des Pigmentes durch die Nieren trat nicht ein.

Beide letzten Erfahrungen führten ebenso wie die früheren einstimmig zu der Ueberzeugung, dass Reichthum des Darms an fertigem Pigment in keiner Weise eine bestehende Urobilinurie erklärlich machen kann.

Ganz anders gestalteten sich die Versuche mit dem Chromogen. Auch dieses wurde in wässeriger alkalischer Lösung mit Zusatz von Eigelb gereicht. Der nächste Versuch betrifft einen Gesunden.

VI. X . . . Im Harn nie grössere Mengen Urobilin entdeckt.

1. 2. 1911. Urobilin im Harn 0. Ehrlich'sche Reaction 0. Der Kranke bekommt 0,2 Chromogen in Eigelbemulsion.

2. 2. 1911. Der Harn sieht etwas dunkler aus als gestern. Ehrlich's Reaction sehr stark. Bei directer Untersuchung des mit Salzsäure angesäuerten Harns ist sofort kein Urobilinspectrum zu sehen. Probe nach Nencki gelingt sehr intensiv.

Man sieht, dass beim Gesnnden schon nach einmaliger Gabe von 0,2 Chromogen sofort grosse Quantitäten des Körpers im Harn erscheinen. Merkwürdiger Weise bleibt der Harn dabei ganz blass und der sonst leicht oxydable Stoff wird auf dem Blutwege vom Darm zur Niere nicht angegriffen und erscheint unumgewandelt im Harn.

VII. Iw—wa. Cancer hepatis. Complette Acholie. Im Harn nie Urobilin angetroffen.



Datum	Urobilin im Harn	Chromogen im Harn	Bemerkungen
1911			
21. 1.	Deutliche Reaction	Ehrlich's Reaction 0	Bekommt 0,1 Chromogen in Eieremulsion
22. 1.	Sehr intensive Reaction	Sehr stark	„ 0,2 „
23. 1.	0	0	Kein Chromogen
24. 1.	0	0	„ „
25. 1.	0	0	„ „
26. 1.	Intensive Reaction	Sehr stark	0,2 Chromogen
27. 1.	Schwach	0	Kein Chromogen
28. 1.	0	0	„ „
29. 1.	0	0	„ „

Jetzt wurde etwas Chromogen durch mehrmaliges Abdampfen und Belichten alkoholischer Lösungen zu Pigment umgewandelt. Dieses wurde in Chloroform gelöst und durch Fällung mit dem Petroleumäther vom noch anhaftenden Chromogen befreit. Das erhaltene Pigment gab nicht die Reaction von Ehrlich, besass aber alle Eigenschaften des Urobilins. Dieselbe Kranke Iw—wa bekam nun dieses Pigment in Eieremulsion.

VIII. Iw—wa.

10. 2. 1911.	Urobilinreaction im Harn 0 Chromogen im Harn . . . 0	Bekommt 0,2 Pigment per os
11. 2. 1911.	Urobilinreaction . . . . . 0 Chromogenreaction . . . 0	Kein Pigment mehr.

Ob auch im Versuch VII das Chromogen als solches und nicht als Pigment zur Ausscheidung gelangte, ist nicht sicher zu sagen. Es zeigte sich wohl am 21. 1. positive Urobilinreaction bei Abwesenheit von Chromogenreaction — indess mussten alle Proben mit Harn gemacht werden, der vorläufig durch Barytmischung vom störenden Bilirubin befreit war; das Chromogen könnte bei diesem Eingriff umgewandelt sein — die Frage bleibt also offen.

Uebersicht man Versuche VI und VII, so erscheint es befremdlich, dass das eingeführte Chromogen sowohl beim Gesunden als beim Kranken im Harn erscheint. Es würde aber ein Fehler sein, hieraus irgend welche Consequenzen hinsichtlich der Zerstörungsfähigkeit des gesunden und kranken Organismus zu ziehen: 0,2 Chromogen sind jedenfalls eine grosse Quantität und wenn ein Theil des eingeführten im Harn unzerstört erscheint, so spricht das weder für noch gegen eine, freilich ganz hypothetische, „insuffisance".

Es kann eingewendet werden, dass in den Versuchen keine Urobilinurie, sondern nur Chromogenausscheidung erreicht ist. Dagegen ist zu sagen, dass Urobilin im Harn kaum etwas principiell anderes be-



deute als Urobilinogen im Harn. Andererseits ist nicht zu vergessen, dass das eingeführte Chromogen mit dem Urobilinogen wahrscheinlich nicht identisch ist. Urobilinogen dürfte viel leichter oxydirbar sein und so würde sich die Verschiedenheit von Experiment und Krankheitserscheinung erklären. Nencki und Zaleski berichten auch von einem Versuch mit einem ähnlichen Körper, dem Hämopyrrol, bei dessen subcutaner Application im Kaninchenharn Urobilin erschienen sein soll. Leider ist dabei die Prüfungsmethode auf Urobilin nicht angegeben. Bei der hellen Beschaffenheit des Kaninchenharns dürfte aber der wahre Sachverhalt schwerlich entgangen sein. Der Versuch müsste also in der Art gedeutet werden, dass es auch solche Chromogene giebt, die vom Körper als Pigment ausgeschieden werden (8).

Versuche, die Urobilinurie zu erklären, existiren in grosser Zahl: Leber, Niere, Blut, Darm und auch Combinationen verschiedener Organe wurden für die Erscheinung verantwortlich gemacht. Nach den beschriebenen Experimenten erscheint noch eine Erklärungsmöglichkeit zu berücksichtigen. Es wäre möglich, dass Urobilinurie dann auftritt, wenn durch gesteigerte Reductionskraft des Darmes das Chromogen im Darme in grösseren Mengen auftreten resp. darin haltbarer sein würde. Betont sei, dass diese Anschauungsweise sogar ganz unabhängig von der Frage nach dem eigentlichen Entstehungsorte (Leber oder Darm) des Chromogens gemacht werden kann (gesteigerte Haltbarkeit des Chromogens im Darm). Diese Vermuthung, für deren Wahrscheinlichkeit sich manches sagen liesse, kann aber vorläufig nicht als sichergestellt gelten: denn allen Versuchen, das Wesen der Urobilinurie zu erklären, haftet ein grosser Mangel an: es fehlt an einwandsfreiem ausgiebigen Beobachtungsmaterial.

Zusammenfassend lässt sich sagen:

1. Einführung von Galle in den acholischen Darm (Versuch von Fr. Müller) führt zu Urobilin- und Urobilinogenausscheidung im Harn.
2. Das Gelingen des Versuches hängt weder von den eingeführten Gallensäuren noch vom Cholesterin der Galle ab.
3. Durch Reduction von Bilirubin kann ein urobilinartiger und ein urobilinogenartiger Körper gebildet werden. Beide Körper können von einander isolirt werden.
4. Einführung von reducirtem Bilirubin per os führt bei acholischem Darm zu keiner Pigmenturie.
5. Einführung von Chromogen bringt bei Gesunden und Kranken mit acholischem Darm ausgeprägte Chromogenurie hervor.
6. Das Wesen der Urobilinurie könnte in einer gesteigerten Reductionskraft des Darmes bestehen.

Zum Schluss sei mir gestattet, Herrn Prof. Golubinin, in dessen Klinik die Arbeit angefertigt ist, meinen herzlichen Dank auszudrücken. Desgleichen bin ich Herrn Prof. Gulewitsch für seine Rathschläge in chemischen Fragen zu grossem Dank verpflichtet.



Literatur.

1. Müller, Ueber Icterus. Verhandlungen d. Schles. Gesellsch. f. vaterl. Cultur. 1892. Sitzung vom 15. 1. 1892.
2. Hildebrandt, Zeitschrift f. Klin. Med. Bd. 59.
3. Salkowski, Arbeiten aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.
4. Fromholdt, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. Bd. 7.
5. Maly, Annalen d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 163.
6. Disqué, H. S. Bd. II. 1878.
7. Neubauer, Otto, Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie. München 1903.
8. Nencki u. Zaleski, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 34.

XXI.

Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag.

Hochgradige Vorhoftachysystolien mit Ueberleitungsstörungen und electiver Vaguswirkung.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafel X—XII.)

Einleitung.

Im Juli 1905 veröffentlichte ich[1]) aus der propädeutischen Klinik eine „Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen" betitelte Mittheilung, in der die Herzunregelmässigkeiten in drei Fällen von Kammersystolenausfall und in zwei Fällen von Dissociation an der Hand gleichzeitig aufgenommener Arterien- bzw. Herzstoss- und Venenpulscurven analysirt wurden.

Alle drei in der citirten Mittheilung analysirten Fälle von Kammersystolenausfall wiesen eine Vorhoftachysystolie auf, welche im Einklange mit experimentellen Erfahrungen als ein das Auftreten von Kammersystolenausfällen begünstigender Umstand bezeichnet werden konnte.

Als ein weiterer an dem Zustandekommen der Kammersystolenausfälle betheiligter Factor kam in allen drei Fällen eine Vaguserregung in Betracht.

Seit der Veröffentlichung dieser Fälle in der genannten Mittheilung gelangten an der propädeutischen Klinik unter anderen drei weitere Fälle von Kammersystolenausfall zur Beobachtung, bei deren Analyse sich als für die Genese des Kammersystolenausfalles in Betracht zu ziehendes Moment gleichfalls eine Combination von Vorhoftachysystolie und Vaguserregung ergab.

Diese letzteren drei Fälle stellen auch noch dadurch eine Ergänzung unserer älteren Beobachtungen dar, dass bei ihnen als einzig sichtbare Wirkung des Czermak'schen Vagusdruck-Versuches eine Ueberleitungsstörung auftrat, ein Verhalten, auf das zum erstenmal gelegentlich der Analyse der Herzunregelmässigkeiten des Falles II meiner Mittheilung „Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen" aufmerksam gemacht wurde und das sich auch noch in einem auf der pro-

1) Rihl, J., Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. Bd. 2. S. 83. 21. Juli 1905.



pädeutischen Klinik später beobachteten, von mir im 94. Bande des Deutschen Archivs für klinische Medicin unter dem Titel „Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof“ [1]) veröffentlichten Falle fand.

Es erscheint wünschenswerth, die Analyse dieser drei neuerdings beobachteten Fälle zum Gegenstande einer besonderen Mittheilung zu machen, nicht nur, weil diese Fälle eine werthvolle Bestätigung und Ergänzung unserer früheren Beobachtungen bilden, sondern vor allem deshalb, weil sie noch durch andere Besonderheiten, unter denen die in allen drei Fällen vorhandene enorme Höhe der Vorhoffrequenz, das in zwei Fällen — in dem einen beständig, in dem anderen zeitweise — zu beobachtende Fehlen jeglichen sicheren Anhaltspunktes einer Vorhofthätigkeit im Venenpuls, ferner die in einem Falle zu Tage tretende Beziehung zum Pulsus irregularis perpetuus hervorzuheben sind, bemerkenswerth erscheinen und Anlass zu verschiedenen Erörterungen geben.

Besprechung der einzelnen Fälle.

I. Fall.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Aus der Anamnese: N. Chr., 55jähriger Tischler, leidet seit Anfang März an Herzklopfen und Athemnoth, insbesondere beim Gehen. Häusliche Pflege unter ärztlicher Behandlung sowie ein zweimaliger mehrtägiger Aufenthalt im Krankenhaus brachten nur vorübergehende Besserung.

Wegen Steigerung seiner Beschwerden liess sich Chr. am 20. Mai 1910 neuerdings ins Krankenhaus aufnehmen. Während des Spitalaufenthaltes besserte sich auch diesmal sein Zustand: als er am 2. Juni zur propädeutischen Klinik transferirt wurde, klagte er nur über zeitweises Herzklopfen, insbesondere beim Liegen in linker Seitenlage und nach schnelleren Bewegungen.

In seinem 18. Lebensjahre machte Chr. eine schwere fieberhafte Erkrankung durch, nach seiner Angabe einen Typhus; ein Jahr darauf hatte er wiederum eine ernstere Erkrankung zu bestehen, wie er sagt, eine Lungenentzündung.

Hierauf litt er durch mehrere Jahre an schmerzhaften Schwellungen im Bereich einzelner Gelenke, die anfallsweise auftraten und bei entsprechender Pflege in wenigen Tagen zu verschwinden pflegten.

Aus dem Untersuchungsbefund am Aufnahmetage (2. Juni):

Herzbefund: Spitzenstoss als diffuse schwache Erschütterung im 5. und 6. Intercostalraum etwa einen Finger breit nach aussen von der Medioclavicularlinie zu fühlen.

Percussion ergiebt eine nach rechts nur wenig den linken Sternalrand, nach links um eine Fingerbreite die Medioclavicularlinie überschreitende, nach oben etwa bis zur Höhe der 2. Rippe reichende Dämpfung.

Bei der Auscultation hört man keine Geräusche. Die Kammerschlagfolge ist rhythmisch, etwa 150 in der Minute.

Gefässbefund: Temporalarterien geschlängelt.

Die rechte Carotis zeigt in der Höhe des Kieferwinkels eine knotenförmige Verdickung.

Am Halse deutliche venöse Pulsationen.

1) S. 286. 26. Oct. 1908.



Radialpuls klein, von geringer Spannung; rhythmisch, seine Frequenz der Kammerschlagzahl entsprechend 150 in der Minute.

Blutdruck 98 mm Hg (Riva-Rocci-Recklinghausen).

Lungenbefund: Lungengrenzen vorn in der Höhe des 6. Intercostalraumes, hinten in der Höhe des 12. Dornfortsatzes.

Lungenschall etwas lauter und tiefer als in der Norm. Vesiculäres Athmen, Exspirium verlängert.

Uebriger Befund normal.

Aus dem Verlauf: Pat. erhielt am 5. 6. 1 ccm, am 6. 6. 3 ccm, am 7. bis incl. 13. 6. je 2 ccm Digalen.

Am 2. bis 6. 6. ergab die Zählung der Kammerschläge und Radialpulse stets eine rhythmische Schlagfolge von etwa 150 Schlägen in der Minute.

Am 7. 6. wurden Unregelmässigkeiten in der Kammer- und Arterienpulsfolge beobachtet: die Kammerschlagzahl betrug ungefähr 100, die Zahl der durch die Palpation fühlbaren Radialpulse schwankte zwischen 70 und 80.

In der Folgezeit blieb die unregelmässige Schlagfolge der Kammern bestehen.

Am 11. 6. erhielt Pat. zum Zwecke der Analyse seiner Herzunregelmässigkeiten eine Injection von 0,0006 g Atropin, über deren Wirkung an einer späteren Stelle berichtet werden wird.

Vom 13. 6. wurden die Unregelmässigkeiten selten; es bestand oft lange Zeit hindurch eine ganz regelmässige Kammer- und Pulsfolge von etwa 76 Schlägen in der Minute.

Am 16. 6. Nachmittags wurde eine Verstärkung des Herzspitzenstosses beobachtet, der als deutliche Erhebung im 6. Intercostalraum in der Axillarlinie zu sehen war. Am nächsten Tage war diese Erscheinung nicht mehr vorhanden; doch wurde während der weiteren Beobachtung öfters eine vorübergehende Verstärkung des Spitzenstosses wahrgenommen.

Am 18. 6. konnte man in der Gegend des Herzspitzenstosses ein systolisches Geräusch auscultiren, das in der Folgezeit stets zu hören war. Der Charakter dieses Geräusches war veränderlich, zeitweise leise und hauchend, zeitweise lauter und schabend.

Am 23. 6. wurden die Unregelmässigkeiten wieder häufiger; Morgens wurden am Herzen etwa 100, an der Radialis etwa 70 Schläge in der Minute gezählt.

Am 24. 6. wurde ein zweiter Atropinversuch, diesmal mit einer Injection von 0,001 g, vorgenommen, über den im Zusammenhange mit dem ersten berichtet werden wird.

Noch an demselben Tage, nach Abklingen der Atropinwirkung erhielt Pat. 1 ccm Digalen, am 25., 26. und 27. 6. je 3 ccm, am 29. 6. 2 ccm, am 30. 6. 1 ccm.

Vom 26. 6. an waren die Unregelmässigkeiten wieder seltener, Kammerschlagzahl und Pulsfrequenz betrugen etwa 75 in der Minute, ein Verhalten, das bis zum Abgang des Pat. von der Klinik (am 2. 7.) bestehen blieb.

Bei wiederholter Untersuchung der Herzdämpfung liess sich ein Unterschied in der Grösse derselben zur Zeit der Tachycardie einerseits und zur Zeit der langsameren Kammerschlagfolge andererseits nicht feststellen.

Die Höhe des Blutdruckes wurde wiederholt bestimmt. Wir finden notiert: 2. 6.: 98, 4. 6.: 86, 8. 6.: 98, 10. 6.: 92, 12. 6.: 96, 20. 6.: 103, 24. 6.: 105, 27. 6.: 124, 28. 6.: 120 mm Hg.

Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Am 2., 3., 7., 9., 11. und 24. 6. sowie am 2. 7. wurden bei dem Patienten Chr. N. graphische Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses in der auf der propädeutischen Klinik üblichen Weise vorgenommen, wo-



bei zahlreiche Curven theils vom Arterienpuls allein, theils gleichzeitig vom Arterien- und Venenpuls gewonnen wurden.

Wurde der Arterienpuls allein aufgenommen, so wurden stets sehr lange Pulsreihen fortlaufend registrirt; bei gleichzeitiger Aufnahme des Venenpulses wurde der Patient veranlasst, den Athem anzuhalten, so dass nur kürzere Curven gewonnen werden konnten.

Vom Herzstoss liessen sich nur gelegentlich — wenn er verstärkt war — brauchbare Curven erzielen.

Am 11. und 26. 6. wurde der ganze Verlauf des Atropinversuches durch in entsprechenden Intervallen vorgenommene Arterien-, bezw. Arterien- und Venenpulsaufnahmen graphisch festgehalten.

Arterien- und Venenpuls zur Zeit der regelmässigen beschleunigten Pulsfolge.

Als der Patient auf die propädeutische Klinik aufgenommen wurde, zeigte er eine äusserst beschleunigte Herzthätigkeit. Die Betrachtung der sofort aufgenommenen Arterienpulscurve liess eine ganz regelmässige Pulsfolge von etwa 143 Schlägen in der Minute erkennen.

Fig. 1 zeigt eine zur Zeit der beschleunigten Herzthätigkeit gewonnene gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahme.

Man sieht, dass jedem Cubitalpuls an der Venenpulscurve drei Erhebungen entsprechen.

Die kleinste dieser drei Erhebungen geht dem Beginn des Cubitalpulses nur um ein geringes Zeittheilchen voran und darf im Hinblick auf die eben erwähnte zeitliche Beziehung zum Cubitalpuls sowie im Hinblick auf ihre Form als „c"-Welle aufgefasst werden.

Die ihr vorangehende Erhebung dürfte wohl als Ausdruck der Vorhofthätigkeit als a-Welle zu deuten sein. Das Intervall zwischen dieser Welle und der ihr nachfolgenden cb-Welle, beträgt nicht ganz 0,2 Sec., ist also ein wenig kürzer als das Intervall a-cb in der Norm, ein Umstand, der unter der Voraussetzung, dass die fragliche Erhebung als a-Welle richtig gedeutet ist, auf eine Verkürzung des Intervalles Vorhofsystole-Kammersystole hinweist.

Es liegt nahe, die dritte der drei einem Arterienschlage an der Venenpulscurve entsprechenden Erhebungen als Kammerstauungs (v_{s+d})-Welle[1]) aufzufassen, doch ergeben sich sofort gewisse Bedenken, da man bei dieser Auffassung eine abnorme relative Grösse[2]), einen abnorm frühen Beginn und einen abnorm frühen Abfall annehmen müsste.

---

1) Was die Bezeichnung „Kammerstauungs (v_{s+d})-Welle" betrifft, vergleiche man die diesbezüglichen Ausführungen in meiner Arbeit „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen". Zeitschr. f. exper. Pathol. und Ther. Bd. 6. S. 653—657. 10. Juni 1909.

2) Bei der verschiedenen zur Zeit der beschleunigten Herzthätigkeit aufgenommenen Venenpulscurven gestaltet sich das Grössenverhältniss der einzelnen Erhebungen etwas verschieden; bei allen Aufnahmen jedoch erscheint die in Rede stehende Welle als die weitaus grösste. Die c-Zacke kommt an einigen Curven mehr in den absteigenden Schenkel der vorangehenden, bei anderen mehr in den aufsteigenden Schenkel der nachfolgenden Erhebung zu liegen; in einzelnen Curven verschmilzt die Zacke c mit der ihr nachfolgenden Welle zu einer einzigen Erhebung.

Ein derartiges abnormes Verhalten der v_{s+d}-Welle haben wir bei unseren experimentellen Untersuchungen nur unter Bedingungen, unter denen es zu einer hochgradigen Stauung kam, so besonders bei Abklemmung der Pulmonalarterie beobachtet, womit noch gewisse von uns gemachte klinische Erfahrungen, die sich auf eine Vergrösserung und Verfrühung der v_{s+d}-Welle bei hochgradiger venöser Störung beziehen, im Einklange stehen.

Da beim Patienten Ch. N. keine entsprechende venöse Stauung nachweisbar war, entfällt diese Erklärung für ein abnormes Verhalten der v_{s+d}-Welle und hiermit wird die Auffassung der fraglichen Welle als v_{s+d}-Welle erst recht unwahrscheinlich.

Der Umstand, dass der Beginn der fraglichen Welle genau in die Mitte zwischen zwei als a-Wellen aufgefasste Erhebungen zu liegen kommt, rollt die Frage auf, ob die fragliche Welle sich nicht als a-Welle deuten liesse. Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Deutung hätte man es hier mit einer enormen Vorhoftachysystolie von etwa 286 Vorhofsystolen in der Minute zu thun, bei der nur jeder zweite Vorhofschlag einen Kammerschlag auslöst, da die Pulsfrequenz nur halb so gross ist wie die angenommene Vorhoffrequenz.

Diese Auffassung erklärt auch in ungezwungener Weise die Grössenverhältnisse der fraglichen Welle.

Aus der zeitlichen Beziehung letzterer Welle zum Cubitalpuls geht hervor, dass die als Ursache der fraglichen Welle angenommene Vorhofcontraction zum Theil in den Ablauf der ihr vorangehenden Kammercontraction fallen müsste.

Bei einer mehr oder minder gleichzeitigen Contraction von Vorhof und Kammer beobachtet man nun bekanntlich eine Vergrösserung der Vorhofwelle, da der Vorhof infolge der durch die mehr oder minder gleichzeitige Kammercontraction gesetzte Behinderung seiner Entleerung in die Kammer sich in verstärktem Maasse nach dem Venensystem entleert.

Obgleich in der oben angegebenen Weise sich alle Erscheinungen der Venenpulscurve zur Zeit der beschleunigten Herzthätigkeit ganz entsprechend erklären lassen und die Annahme einer derartig hochgradigen Vorhoftachysystolie im Hinblick auf die bisher bekannt gewordenen hohen Herzschlagfrequenzen nicht als unmöglich bezeichnet werden darf, verhielten wir uns dennoch dieser Auffassung gegenüber äusserst skeptisch, bis die Richtigkeit derselben durch das Studium des Venenpulses zur Zeit der unregelmässigen und langsamen Pulsfolge und während des Vagusdruckversuches schliesslich sich beweisen liess.

Arterien- und Venenpulscurven zur Zeit der unregelmässigen und regelmässigen langsamen Pulsfolge.

Fig. 2 stellt den Beginn einer langen Arterienpulsreihe dar, die am 7. 6., an jenem Tage, an dem bei unserem Patienten zum ersten Male während seines klinischen Aufenthaltes Pulsunregelmässigkeiten beobachtet wurden, aufgenommen wurde.

Die in Fig. 2 zu beobachtende Pulsunregelmässigkeit besteht we-

sentlich in einem regelmässigen Wechsel kürzerer und längerer Perioden, so dass ein einer continuirlichen Bigeminie ähnliches Pulsbild besteht. Die genaue Ausmessung der einzelnen Pulsperioden ergiebt, dass die kürzere Periode einen Zeitwerth von etwa 0,5 Sec., die längere von etwa 0,7 Sec. hat.

Diese allorhythmische Pulsfolge wird an zwei Stellen dadurch unterbrochen, dass sich zwischen zwei längere Perioden von dem eben angegebenen Zeitwerthe nicht nur eine, sondern das eine Mal drei, das andere Mal zwei kürzere Perioden einfügen. An beiden Stellen hat nun die erste dieser kürzeren Perioden den oben angegebenen Zeitwerth von 0,5 Sec., die nachfolgenden sind kürzer; an erster Stelle folgt der Periode von 0,5 Sec. Dauer eine von 0,3 Sec. Dauer und eine zweite von mehr als 4 Sec. Dauer; an zweiter Stelle folgt der Periode von 0,5 Sec. Dauer eine von etwa 0,4 Sec.

Es ist schwierig, bei einer Pulsunregelmässigkeit, bei der Pulsperioden von wesentlich verschiedener Dauer mehr oder minder unvermittelt abwechseln, Schlüsse zu ziehen auf die Dauer der den Pulsperioden entsprechenden Kammerperioden, da die zuerst von Hering gewürdigte Extrapulsverspätung als schwer abzuschätzende Grösse in Betracht kommt.

Unter Berücksichtigung der Extrapulsverspätung darf man schliessen, dass die hier den kürzeren Pulsperioden entsprechenden Kammerperioden wesentlich kürzer, die den längeren Pulsperioden entsprechenden Kammerperioden etwas länger sein müssen als die zugehörigen Pulsperioden und die verschiedene Dauer der kürzeren Pulsperioden einem jedenfalls viel geringeren Unterschied in der Zeitdauer der zugehörigen Kammerperioden entspricht.

Aus diesem Schlusse geht weiter hervor, dass die langen Kammerperioden ungefähr den doppelten Zeitwerth der unter Berücksichtigung der Pulsverspätung annähernd gleich lang zu schätzenden kürzeren haben dürften und man kann bei einiger Erfahrung in der Analyse von Herzunregelmässigkeit sagen, dass das in Fig. 2 vorhandene Pulsbild für das Vorhandensein einer Ueberleitungsstörung im Sinne von Ausfällen von Kammer- oder Vorhof- und Kammersystolen spricht.

Man kann aus Fig. 2 berechnen, dass die Kammerfrequenz, wenn die Kammer nur in kürzeren Perioden schlagen würde, etwa 145 in der Minute betragen würde, also ungefähr dieselbe wäre wie die Pulsfrequenz in Fig. 1, die 143 in der Minute beträgt, ein Umstand, der die Deutung der Pulsunregelmässigkeiten als Folgen von Ausfällen wesentlich stützt.

Die Pulsunregelmässigkeiten auf Fig. 2 lassen sich ohne Weiteres erklären, wenn man einen Vorhofrhythmus von etwa 145 annimmt und geben keinen Anhaltspunkt für unsere Vermuthung, dass in Fig. 1 eine Vorhoffrequenz von ungefähr der doppelten Höhe vorliegt.

Fig. 3 stellt einen Ausschnitt aus einer Arterienpulsreihe dar, die einen Tag später am 8. 6. gewonnen wurde.

Die langen Pulsperioden in Fig. 3 haben einen Zeitwerth von etwa 0,8 Sec.; von den kürzeren hat nur eine einen Zeitwerth von 0,45 Sec., die anderen sind wesentlich länger; ihre Dauer schwankt um 0,6S ec. herum.



Nur für die kürzeste Periode kann eine namhafte Extrapulsverspätung angenommen werden, nicht jedoch für die übrigen Perioden, da die hier vorliegenden Vorzeitigkeiten zu geringfügig sind, um eine nennenswerthe Extrapulsverspätung erwarten zu lassen.

Man kann daher annehmen, dass, wenn man von der der kürzesten Pulsperiode entsprechenden Kammerperiode absieht, die Zeitwerthe der übrigen kürzeren sowie der langen Kammerperioden ungefähr gleich gross sind wie die Werthe der zugehörigen Pulsperioden.

Da sofort im Anschluss an die auf Fig. 3 zu sehenden Pulsunregelmässigkeiten solche Pulsunregelmässigkeiten verzeichnet wurden, wie sie an der Hand von Fig. 2 besprochen wurden, muss man wohl auch für die Genese der in Fig. 3 verzeichneten Pulsunregelmässigkeiten Ausfälle verantwortlich zu machen suchen.

Will man jedoch die letzteren Unregelmässigkeiten durch Ausfälle erklären, dann muss man aber eine Frequenz der Ursprungsreize annehmen, die etwa doppelt so gross ist als sie zur Erklärung der Pulsunregelmässigkeiten in Fig. 2 nöthig war, also ebenso gross wie die Vorhoffrequenz, die wir in Fig. 1 angenommen haben; denn nur unter der Voraussetzung einer so hohen Frequenz lässt sich verstehen, dass Pulsperioden von etwa 0,6 Sec. und andere von etwa 0,8 Sec. Dauer zustande kommen, indem bei ersteren erst dem dritten, bei letzteren erst dem vierten Ursprungsreiz eine Kammercontraction entsprechen würde.

Es ergiebt also schon die Analyse der während der unregelmässigen Pulsfolge aufgenommenen Arteriencurve eine wesentliche Stütze der oben geäusserten Vermuthung, dass schon zur Zeit der regelmässigen und beschleunigten Pulsfolge, wie sie in Fig. 1 zu sehen ist, ein Ventrikelsystolenausfall bei enormer Vorhoffrequenz besteht.

Die völlige Ueberzeugung von der Richtigkeit dieser Anschauung gewinnt man erst aus der Analyse der zur Zeit der unregelmässigen und regelmässig langsameren Pulsfolge aufgenommenen V e n e n p u l s c u r v e n.

Fig. 4 zeigt den Venenpuls während einer Arterienpulsgruppe, die der Arterienpulsgruppe b in Fig. 2 entspricht.

Man sieht an der Venenpulscurve zahlreiche, ungleich grosse Erhebungen, die sehr frequent und im Allgemeinen ziemlich rhythmisch erfolgen. Eine auffallende Rhythmusstörung findet sich an den mit x bezeichneten Stellen. Wie eine genaue Betrachtung der Venenpulscurve und ihre vergleichende Ausmessung mit der Arterienpulscurve lehrt, confluiren an diesen Stellen zwei Wellen, von denen die erste durch ihre zeitliche Beziehung zum Cubitalpuls als c-Welle charakterisirt erscheint, die zweite, deren Beginn durch eine Einknickung am Gipfel der Gesammterhebung markirt ist, sich in den Rhythmus der übrigen Wellen fügt.

Was die Deutung dieser letzteren Wellen anbelangt, so ist die Frage zu discutiren, ob sie alle a-Wellen sind oder ob nur jede zweite als a-Welle aufzufassen ist.

Unterzieht man Arterien- und Venenpulscurve einer vergleichenden Betrachtung, so erkennt man, dass nur die erste Auffassung möglich ist.

Denn wollte man nur die Wellen a_1, a_3, a_5 als Vorhofwellen gelten



lassen, so stände man vor Schwierigkeiten, eine Erklärung für die Genese der Welle a_6 und a_{14} zu geben.

A. D. Hirschfelder[1]) und A. G. Gibson[2]) haben auf Grund klinischer Venenpulsaufnahmen eine der v_{s+d}-Welle während der Herzpause folgende Welle beschrieben. Es läge der Gedanke nahe, ob die Wellen a_6 und a_{14} sich nicht mit diesen letzteren Wellen identificiren liessen. Ganz abgesehen davon, dass eine solche Auffassung dem Umstande, dass sich die Wellen a_6 und a_{14} genau dem Rhythmus der übrigen von uns mit a bezeichneten Wellen fügen, in keiner Weise Rechnung trägt, ist gegen eine derartige Identificirung einzuwenden, dass Hirschfelder und Gibson das Auftreten der von ihnen beschriebenen Wellen nur im Anschluss an eine „v"-Welle, nicht aber auch nach einer a-Welle, die durch eine Vorhofsystole, der keine Kammersystole folgt, bedingt ist, beobachtet haben.

Bei meinen experimentellen Untersuchungen über den Venenpuls sah ich zwar manchmal bei Kammersystolenausfall nach der a-Welle, der keine Kammercontraction folgte, eine solche Welle auftreten, wie z. B. in Fig. 20 meiner Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen; doch liessen sich die fraglichen Wellen in Fig. 4 mit diesen letzteren von mir beobachteten Wellen wegen der zeitlichen und formalen Verschiedenheiten in keiner Weise identificiren.

Es lassen sich also die fraglichen Wellen überhaupt nur deuten, wenn man alle rhythmisch erfolgenden Wellen der Venenpulscurve als a-Wellen auffasst.

Es kommt demnach die Pulsunregelmässigkeit in Fig. 3 dadurch zu Stande, dass während der kürzeren Pulsperiode eine Kammersystole, während der längeren drei Kammersystolen ausfallen.

Fig. 5 zeigt den Venenpuls während einer Arterienpulsgruppe, die der Arterienpulsgruppe a in Fig. 2 entspricht. Nach den anlässlich der Besprechung von Fig. 4 gemachten Erörterungen ist Fig. 5 ohne Weiteres zu deuten.

In Fig. 6 sieht man den Venenpuls während einer Pulsunregelmässigkeiten, bei der die verlängerten Pulsperioden dadurch zustande kommen, dass erst die dritte Vorhofsystole wieder eine Kammersystole auslöst. Wollte man hier nur die Wellen a_1, a_3, a_5 etc. als Vorhofwellen auffassen, also nur eine so hohe Vorhoffrequenz annehmen, als sie der im Beginn und am Schlusse der Curve vorhandenen Arterienpulsfrequenz entspricht, so könnte man weder die Erscheinungen der Arterien-, noch die der Venenpulscurve zur Zeit der Pulsunregelmässigkeit verstehen.

Fig. 7 zeigt den Venenpuls während der regelmässigen langsamen Pulsfolge. Unter Berücksichtigung der vorausgehenden Erörterungen entnimmt man der Curve ohne Weiteres, dass die langsame Pulsfolge

1) A. D. Hirschfelder, Some variations in the form of venous puls. John Hopkins hospital bulletin. Vol. 18. June-July 1907.

2) A. G. Gibson, The significance of a hitherto undescribed wave in the jugular pulse. Lancet. Nov. 1907.

dadurch zu Stande kommt, dass erst nach jeder vierten Vorhofsystole die Erregung auf die Kammer übergeht.

Das Intervall a-cb ist sehr kurz; die c-Welle von der nachfolgenden a-Welle nur wenig deutlich gesondert. In der Erhebung, die sich zwischen die grösste a-Welle und die ihr nachfolgende a-Welle einschiebt, darf man wohl eine Andeutung einer v_d-Welle vermuthen, da der Beginn dieser Erhebung ein kleines Zeittheilchen vor den Beginn der directen Welle fällt, ein zeitliches Verhältnis, das für die v_d-Welle unter normalen Bedingungen zutrifft.

Vagusdruckversuch.

Bei unserem Patienten wurden aus später noch zu erörternden Gründen zu wiederholten Malen mechanische Reizungen des Halsvagus vorgenommen in der Weise, dass man da, wo man am vorderen Rande des M. sternocleidomastoideus die Carotis pulsiren fühlte, theils auf die Carotis selbst, theils auf die medianwärts von ihr liegende Gegend mit den Fingern einen Druck ausübte (Czermak'scher Vagusdruckversuch).

Fast an jedem Tage, an dem graphische Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses gemacht wurden, wurde auch versucht, den Effect des Vagusdruckes auf Arterien- und Venenpuls graphisch festzuhalten.

Auf Fig. 8 ist Arterien- und Venenpuls während des Druckes auf den rechten Vagus verzeichnet. Beginn und Ende des Vagusdruckes sind durch Pfeile markirt. Die Dauer des Druckes beträgt etwa 2 Sec.

Vor Beginn des Vagusdruckes bestand eine regelmässige langsame Pulsfolge, wobei die Länge der einzelnen Pulsperioden etwa 0,8 Sec. betrug. Nach Beginn des Vagusdruckes folgte noch ein Pulsschlag entsprechend dem Rhythmus der vorangegangenen Pulse, dann trat ein Pulsstillstand von nicht ganz 1,8 Sec. Dauer ein, dem ein zweiter von etwa 1,5 Sec. Dauer folgte. Bereits gegen Ende des ersten Pulsstillstandes war der Druck auf den Vagus sistirt worden. Nach dem zweiten Pulsstillstand stellte sich wieder die vor dem Vagusdruck vorhandene Pulsfolge ein.

Es ist schwer zu sagen, ob den langen Pulsstillständen ebenso lange Kammerstillstände entsprochen haben. Eine kleine Unebenheit der Cubitalpulscurve während des ersten Pulsstillstandes lässt vermuthen, dass hier vielleicht doch eine schwache Kammercontraction stattgefunden hat.

Am Venenpuls sieht man die von uns auf Grund der Analyse der zur Zeit der unregelmässigen Pulsfolge gewonnenen Curven als a-Wellen bezeichneten Erhebungen in unverändertem Rhythmus von etwa 295 in der Minute weiter bestehen.

Diese Thatsache lässt zweierlei erkennen: 1. einen weiteren Beweis, dass die schon aus der Analyse der zur Zeit der unregelmässigen Pulsfolge gewonnene Schlussfolgerung, dass sämmtliche fraglichen Wellen a-Wellen sind, zu Recht besteht, da sonst die Erscheinungen der Venenpulscurve ganz unverständlich wären;

2. dass der Vagus in diesem Falle keinen Einfluss auf die Vorhoffrequenz hat.

Die Grösse der einzelnen a-Wellen ist ganz verschieden. Am grössten sind jene, die mehr oder minder gleichzeitig mit dem Beginn des Arterien-



pulses fallen oder demselben unmittelbar nachfolgen; je weiter sich ihr Beginn von dem des Arterienpulses entfernt, desto mehr nehmen sie an Grösse ab, um bei sehr langer Dauer der Pulsperiode von einem gewissen Moment an wieder an Grösse zuzunehmen.

Ueber die Vergrösserung der mehr oder minder gleichzeitig mit der Kammercontraction folgenden a-Wellen haben wir uns schon geäussert; die allmähliche Zunahme derselben während einer sehr langen Kammerpause, die uns auch aus Experimenten, bei denen der Venenpuls mit der Manometermethode verzeichnet wurde, bekannt ist, darf man vielleicht so erklären, dass mit zunehmender Stauung die Entleerung des Vorhofes in die immer stärker gefüllte Kammer immer schwerer wird und deshalb immer mehr Blut in das Venensystem zurückgeworfen wird.

Ueber die zeitlichen Beziehungen zwischen a-Wellen einerseits und cb-Wellen andererseits lassen sich an der Hand der vorliegenden Figur nur mit grosser Vorsicht Angaben machen, da der Beginn der einzelnen a-Wellen zumeist sich nicht mit Bestimmtheit feststellen lässt, insbesondere an Stellen, wo die a-Wellen durch von der Ventrikelthätigkeit herrührende Einflüsse betroffen werden.

Das Intervall zwischen dem Beginn des dem ersten langen Pulsstillstande folgenden Cubitalpulses und der ihm vorangehenden Vorhofwelle beträgt nicht ganz 0,1 Sec., das Intervall zwischen dem Beginn des dem zweiten Pulsstillstande folgenden Cubitalpulses etwa 0,2 Sec.

Das erstere Intervall ist nur etwas kürzer als das Intervall a-cb zur Zeit der der Vaguswirkung vorangehenden langsamen Pulsfolge und man hat keinen genügenden Grund für ein unabhängiges Schlagen der Kammer anzunehmen. Anders liegen die Verhältnisse bei dem dem 2. Pulsstillstand folgenden Kammerschlag. Da keine Veranlassung vorliegt, die Vaguswirkung auf die Ueberleitung am Ende des 2. Pulsstillstandes stärker anzunehmen als am Ende des ersten, dürfte man hier mit Rücksicht auf den grossen Werth von a-cb vielleicht einen automatischen Kammerschlag annehmen können.

Der linke Vagus war für den drückenden Finger etwas schwerer zugänglich als der rechte. Die bei linksseitigem Vagusdruck gewonnenen Curven zeigten wesentlich dieselben Verhältnisse wie die, die bei rechtsseitigem Vagusdruck verzeichnet wurden.

Atropinversuch.

Aus Gründen, die sich aus späteren Erörterungen ergeben, wurde bei unserem Patienten zweimal eine Atropininjection gemacht.

Unmittelbar vor jeder Atropininjection wurden mehrere lange Reihen von Arterienpulsen sowie einzelne gleichzeitige Arterien- und Venenpulscurven aufgenommen.

Nach der Atropininjection wurden erst in kürzeren, später in immer längeren Intervallen diese Aufnahmen wiederholt, bis die Atropinwirkung abgeklungen war.

Ich begnüge mich damit, hier bloss die während der Atropinversuche gewonnenen Arterienpulscurven wiederzugeben, da im Verlaufe dieser Versuche wesentlich keine anderen Arterienpuls- und Venenpulsbilder



zu beobachten waren als jene, die wir im Vorangehenden schon ausführlich besprochen haben und nunmehr, nachdem das Studium des Venenpulses vorausgegangen ist, der Arterienpuls allein für die Beurtheilung der Veränderung der Herzschlagfolge ausreicht.

Fig. 9 zeigt eine am 11. 6. unmittelbar vor der um 4 Uhr erfolgten Atropininjection aufgenommene Curve. Es besteht grösstentheils eine regelmässige langsame Pulsfolge, von der wir wissen, dass sie in diesem Falle dadurch entsteht, dass nur jeder 4. Vorhofsystole eine Kammersystole folgt. An einzelnen Stellen der Curve sehen wir bigeminusähnliche Pulsbilder, wie wir wissen, hier dadurch entstanden, dass an diesen Stellen einmal schon nach der zweiten Vorhofsystole die Erregung auf die Kammer überging.

Als während der sofort nach der Injection vorgenommenen andauernden palpatorischen Beobachtung des Arterienpulses eine Häufung vorzeitiger Pulse unter dem Bilde einer continuirlichen Bigeminie wahrgenommen wurde, wurde sofort (4 Uhr 9 Min.) wieder eine graphische Aufnahme gemacht (Fig. 10).

Der Beginn der Curve zeigt nicht mehr, wie die unmittelbar vorhergehende Palpation hatte erwarten lassen, eine einer continuirlichen Bigeminie ähnliche Pulsunregelmässigkeit, sondern eine regelmässige beschleunigte Schlagfolge, dadurch bedingt, dass jetzt jede zweite Vorhofsystole eine Kammersystole auslöst. Diese regelmässige beschleunigte Pulsfolge umfasst nur wenige Schläge; der Puls wird sofort wieder unregelmässig unter dem Bilde von bigeminus- und trigeminusartigen Erscheinungen, ein Zeichen, dass die Kammersystolenausfälle wieder stärker geworden sind, um alsbald wieder eine ganz regelmässige langsame Schlagfolge zu zeigen wie vor der Injection.

Diese Veränderungen in dem Verhalten der Herzthätigkeit spielten sich so rasch (innerhalb 50 Sec.) ab, so dass wir den Uebergang von der schnellen regelmässigen Pulsfolge hindurch doch die unregelmässige Pulsfolge zur regelmässigen langsamen Pulsfolge auf einer einzigen Curve festhalten konnten.

Mit Rücksicht darauf, dass bei der am 11. 6. vorgenommenen Atropininjection die auf diese zu beziehenden Erscheinungen so rasch abgeklungen waren, wurde am 24. 6. um 3 Uhr 51 Min. eine neuerliche Atropininjection vorgenommen, diesmal 0,001 g.

Die vor der Injection um 3 Uhr 40 Min. aufgenommene Curve (Fig. 11) zeigte einen völlig unregelmässigen Puls mit zahlreichen bigeminus- und trigeminusähnlichen Erscheinungen, wie wir wissen, in unserem Fall dadurch bedingt, dass an vielen Stellen schon der 2. Vorhofschlag vom Ventrikel beantwortet wird.

Aus einer um 4 Uhr 1 Min. aufgenommenen Curve (Fig. 12) können wir entnehmen, dass der Grad der Ueberleitungsstörung abgenommen hat. Die Zahl der langen, durch 3 V_s-Ausfälle bedingten Pulsperioden tritt gegenüber der der kurzen, durch einen V_s-Ausfall bedingten Pulsperioden zurück. Stellenweise findet sich eine über mehrere oder wenigere Schläge sich erstreckende, regelmässige beschleunigte Pulsfolge, dadurch



verursacht, dass längere oder kürzere Zeit jede zweite Vorhofsystole eine Kammersystole auslöst.

Von 4 Uhr 7 Min. an bleibt die regelmässige beschleunigte Pulsfolge dauernd bestehen.

Während dieser Zeit wurde wiederholt sowohl auf der rechten wie auf der linken Seite des Halsvagus gedrückt und jedes mal eine deutliche Pulsverlangsamung erzielt: ein Beispiel hierfür bietet Fig. 13.

Um 4 Uhr 40 Min. wurden wieder Pulsunregelmässigkeiten beobachtet. Fig. 14 zeigt, dass die bisher vorhandene regelmässige beschleunigte Pulsfolge durch das Auftreten vereinzelter etwas längerer Perioden unterbrochen wird, die, wie man in Fig. 6, in welcher bei der vorliegenden Unregelmässigkeit des Arterienpulses der Venenpuls aufgenommen wurde, ersehen kann, dadurch entstehen, dass an einzelnen Stellen zwei Kammersystolen hintereinander ausfallen.

Auf später aufgenommenen Curven werden die V_s-Ausfälle immer häufiger, bis sich endlich die vor der Injection vorhandene Pulsfolge wieder einstellt.

Wegen Mangels an Raum bringe ich für das Abklingen der Atropinwirkung keine Curvenbelege mehr.

Eine nennenswerthe Aenderung der Vorhoffrequenz hat im Verlaufe keiner der beiden Atropinversuche stattgefunden, wie man sich durch die Ausmessung der zugehörigen (hier nicht mitgetheilten) Venenpulscurven, sowie durch Berechnung aus den zugehörigen Arterienpulscurven überzeugen kann.

Analyse des Elektrocardiogrammes.

Obgleich man schon aus der Analyse der Arterien- und Venenpulscurven allein die volle Ueberzeugung gewinnen konnte, dass die in unserem Falle zu beobachtende Unregelmässigkeit des Herzschlages auf eine hochgradige Vorhoftachysystolie, combinirt mit Kammersystolenausfall, zurückzuführen ist, so wollte ich doch die elektrocardiographische Untersuchung nicht unterlassen, vor allen um jenen, die in der Analyse des Venenpulses weniger bewandert sind, noch auf einem anderen Wege den Beweis für die Richtigkeit unserer Auffassung zu erbringen.

Da vorläufig weder Institut noch Klinik im Besitze eines Saitengalvanometers ist, hatte Herr Doc. Dr. R. H. Kahn, Assistent des physiologischen Institutes, die Freundlichkeit, auf mein Ersuchen mit Hilfe des dem physiologischen Institut gehörigen Saitengalvanometers beim Pat. Ch. N. einige Elektrocardiogramme aufzunehmen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

Bei der Aufnahme der Elektrocardiogramme wurde theils Ableitung I (rechte Hand — linke Hand) theils Ableitung II (rechte Hand — linker Fuss) gewählt.

Fig. 15 zeigt ein Elektrocardiogramm bei Ableitung I. Es fallen zunächst nur die der Kammerthätigkeit entsprechenden Zacken R, S und T auf. S ist ungewöhnlich stark ausgeprägt.

Bei genauerer Betrachtung erkennt man auch die der Vorhofthätigentsprechenden P-Zacken. Nicht alle sind deutlich ausgeprägt; diejenigen,



die mit den der Kammerthätigkeit entsprechenden Erhebungen interferiren, sind vielfach kaum angedeutet.

Immerhin lässt sich aus dem Elektrocardiogramm mit aller Sicherheit entnehmen, dass der Vorhof regelmässig mit einer Frequenz von etwa 300 in der Minute geschlagen hat.

Betrachtet man die zeitlichen Beziehungen der P-Zacken einerseits und der R-, S- und T-Zacken andererseits, so ergiebt sich, dass die Kammer in Abhängigkeit vom Vorhof schlägt.

Die längeren Kammerperioden kommen dadurch zu Stande, dass erst die vierte Vorhofsystole eine Kammersystole auslöst, bei den kürzeren wird schon die zweite Vorhofsystole von einer Kammersystole beantwortet[1]).

Das Intervall P—R beträgt nach Ausfall von drei Kammersystolen etwa 0,08 Sec., nach Ausfall von einer Kammersystole durchschnittlich etwa 0,17 Sec.

An den mit x und o bezeichneten Stellen ist die Ueberleitungszeit besonders lang; sie hat einen grösseren Zeitwerth als er der Dauer einer Vorhofperiode entspricht, so dass nicht das der Zacke R unmittelbar vorausgehende P, sondern das diesem P vorangehende P jener Vorhofstelle entspricht, welche die Kammersystole auslöst, der das betreffende R angehört.

Das Intervall zwischen R und dem ihm unmittelbar vorangehenden P ist viel zu kurz, kaum 0,004 Sec., um als Ausdruck einer Ueberleitungszeit aufgefasst werden zu können; auch besteht kein Anlass, an einen automatischen Kammerschlag zu denken.

Für die Verlängerung der Ueberleitungszeit bei x lässt sich keine Ursache angeben; für die bei o kommt sicherlich der Umstand in Betracht, dass zweimal hintereinander schon die zweite Vorhofsystole von der Kammer beantwortet wurde.

Fig. 16 zeigt ein Elektrocardiogramm bei Ableitung II.

Bei dieser Ableitung treten die P sehr deutlich in Erscheinung als tiefe nach abwärts gerichtete Zacken mit einem minder steilen absteigenden und einem steileren aufsteigenden Schenkel.

S ist noch stärker ausgeprägt als bei Ableitung I. Man wird daran denken müssen, dass bei der so starken Ausprägung von S vielleicht eine Summation mit der gleichfalls nach abwärts gerichteten P-Zacke eine Rolle spielt, eine Vermuthung, für die der Umstand spricht, dass bei Veränderungen in der Dauer von P—R entsprechende Grössenänderungen von S beobachtet wurden.

In Fig. 16 ist die Kammeraction ganz regelmässig: jede vierte Vorhofsystole löst eine Kammersystole aus.

Auffallend ist, dass bei Ableitung II das Intervall P—R unter vergleichbaren Umständen viel länger ist als bei Ableitung I, so beträgt das Intervall P—R bei derselben Vorhoffrequenz nach Ausfall von drei Kammersystolen bei Ableitung II 0,14 Sec. gegenüber 0,08 Sec. bei Ableitung I.

1) Den vorzeitigen Kammersystolen entsprechen etwas kleinere T-Zacken.



Die Bedeutung dieser Besonderheiten bezüglich des Intervalles P—R sowie die Bedeutung der Negativität der P-Zacke bei Ableitung III soll an einer späteren Stelle discutirt werden.

In Fig. 17 wurde während einer bei Ableitung II vorgenommenen elektrographischen Aufnahme der Vagusdruckversuch ausgeführt.

Unmittelbar vor Beginn des Vagusdruckes schlug die Kammer ganz regelmässig; jede vierte Vorhofsystole löste eine Kammersystole aus, der Vorhofrhythmus betrug genau 300.

Im Anfang der Fig. 17 sieht man noch zwei durch einen Kammersystolenausfall 4 : 1 bedingte lange Kammerperioden von 0,8 Sec. Dauer. In der Mitte der zweiten langen Kammerperiode wurde mit dem Vagusdruck begonnen, der, wie die oberhalb der elektrographischen Curve angebrachte Markirung zeigt, 2,7 Sec. lang dauerte.

Die erste Kammerperiode nach Beginn des Vagusdruckes ist doppelt so lang wie die vorangehenden. Die Vorhoffrequenz hat sich nicht im Geringsten geändert, die Verlängerung kommt dadurch zu Stande, dass erst die achte Vorhofsystole eine Kammersystole auslöst.

Noch vor Ende der nächsten Kammerperiode wurde mit dem Vagusdruck sistirt; diese sowie die ihr folgenden Kammerperioden hatten wieder dieselbe Dauer wie vor dem Vagusdruck. Die Vaguswirkung machte sich jedoch noch darin geltend, dass die Ueberleitungszeit bei den zwei nächsten Kammersystolen nach Sistirung des Vagusdruckes etwas verlängert war. Im Anschluss an den Vagusdruck machte sich eine Senkung der ganzen elektrographischen Curve bemerkbar.

Als am Ende von Fig. 17 nochmals der Vagus gedrückt wurde, kam es zu keiner Verstärkung des Ausfalles der Kammersystolen, sondern lediglich zu einer Verlängerung des Intervalles P—R als Ausdruck einer Verlängerung der Ueberleitungszeit.

Die elektrocardiographische Untersuchung bestätigte also die Ergebnisse der Arterien- und Venenpulsanalyse. Für die Bestimmung der Ueberleitungszeit waren die elektrographischen Curven, insofern sie bei Ableitung II aufgenommen waren, besser zu verwerthen als die Venenpulscurven, da der schärfere Beginn der P-Zacken einen besseren Anhaltspunkt für den Beginn der Vorhofthätigkeit abgab als der meist äusserst unscharfe Beginn der a-Wellen. Inwieweit der Nachweis einer Negativität der Zacke P bei Ableitung II das Vorhandensein gewisser schon durch die Venenpulsanalyse wahrscheinlich gemachten Anomalien im Ausgangspunkt des Ursprungsreizes bestätigte, soll an späterer Stelle erörtert werden.

II. Fall.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Aus der Anamnese: E. L., 32jährige Witwe, Bedienerin, leidet seit einem Jahr an Herzklopfen und Athemnoth, insbesondere nach stärkeren Bewegungen. Vor etwa vier Wochen schwollen ihre Füsse an, weshalb sie sich am 21. 11. 1906 ins Krankenhaus aufnehmen liess. Hier gingen die Schwellungen zurück; bei der Aufnahme in der propädeutischen Klinik am 10. 12. klagt sie nur über Herzklopfen. Im 24. Lebensjahr hat sie angeblich eine Lungenentzündung und einen Typhus durchgemacht. Zwei



Jahre darauf waren vorübergehend ihre Kniee angeschwollen. Pat. hat nie geboren, nie abortirt. Ihre Menses sind unregelmässig.

I. Aufenthalt auf der Klinik (21. 11. 1906—20. 2. 1907).

Aus dem Untersuchungbefund am Aufnahmetage (10. 12.): Herzbefund: In der Gegend der Herzspitze ein deutliches Fremissement. Spitzenstoss in der vorderen Axillarlinie im 6. Intercostalraum als starke Erhebung tastbar. Herzdämpfung reicht nach oben bis zum 3. Intercostalraum, nach links bis über die Medioclavicularlinie hinaus, nach rechts keine wesentliche Verbreiterung. Auscultationsbefund: Ueber der Herzspitze zwei deutliche Geräusche, das zweite lauter als das erste; über der Tricuspidalis zwei dumpfe Töne; zweiter Pulmonalton gespalten; über der Aorta zwei Geräusche, bedeutend schwächer als an der Spitze. Kammerschlagzahl 80, unregelmässig.

Gefässbefund: Im seitlichen Halsdreieck beiderseits deutliche Pulsationen. Radialpuls mässig gefüllt, nicht sehr gespannt, unregelmässig.

Diurese gering.

Uebriger Befund normal.

Aus dem Verlauf: Pat. erhielt am 11. und 12. 12. täglich dreimal 0,5 g Theobromin. Vom 13.—19. 12. wurde Infus. fol. Digit. verabreicht, in absteigender Dosis von 0,5—0,1 g täglich. Vom 20.—30. 12. bekam sie wieder Theobromin, täglich dreimal 0,5 g. Am 24. 12. bekam Pat. in Folge heftiger Aufregung über einen Todesfall im Krankenzimmer starkes Herzklopfen; die Herzaction war dabei sehr frequent, ganz arrhythmisch. Zu Beginn des Anfalles zählte man 150 Schläge am Herzen, $^3/_4$ Stunden später 120. Bei der Morgenvisite am folgenden Tage betrug die Kammerschlagzahl noch immer über 100. In der Folgezeit wurde bei der Pat. wiederholt nach ganz geringfügigen Bewegungen eine erhebliche Steigerung der Kammerfrequenz beobachtet; so stieg am 5. 1. 1907 nach kurzem Umhergehen im Zimmer die Kammerschlagzahl von ca. 64 auf ca. 190, am 31. 1. von 104 auf 180, am 1. 2. wurde nach einmaligem Aufsetzen im Bett eine Tachycardie von ca. 200 Schlägen beobachtet. Vom 2.—8. 2. wurde Inf. fol. Dig. verabreicht, in absteigender Dosis von 0,4—0,2 g täglich. Am 9. 2. trat nach längerem Umhergehen im Zimmer keine Steigerung der Kammerfrequenz auf; am 13. 2. war schon nach geringfügiger Bewegung eine Kammerfrequenz von ca. 200 zu beobachten, die jedoch kaum 3 Min. anhält. Die Höhe des Blutdruckes wurde wiederholt bestimmt (nach Riva-Rocci-Recklinghausen), die erhaltenen Werthe schwankten zwischen 92—112 mm Hg.

II. Aufenthalt auf der Klinik (23. 10.—6. 11. 1907).

Aus der Anamnese: In der Zwischenzeit litt Pat. wieder viel an Athemnoth und Herzklopfen, sodass sie nicht arbeiten konnte. Zeitweise schwollen ihre Extremitäten, Bauch und Rücken an.

Aus dem Untersuchungsbefund: Es ist nunmehr auch eine deutliche Verbreiterung der Dämpfung nach rechts nachzuweisen. Im Harn Eiweiss, im Harnsediment keine renalen Elemente. Keine Oedeme.

Aus dem Verlauf: Pat. erhält täglich dreimal 0,5 g Theobromin. Herzaction meist unregelmässig, beschleunigt; am 24. 10. und 27. 10. werden vorübergehend ca. 180 Schläge in der Min. gezählt. Blutdruck am Aufnahmetag 106, sonst ca. 95 mm Hg.

III. Aufenthalt auf der Klinik (29. 11.—13. 12. 1907).

Aus der Anamnese: Seit 14 Tagen sind die Beine geschwollen. Pat. klagt über Herzklopfen und Athemnoth.

Aus dem Untersuchungsbefund: Herzbefund: Spitzenstoss nicht tastbar, das früher so deutliche Fremissement an der Herzspitze nicht mehr zu fühlen.



Herzdämpfung beiderseits deutlich verbreitert. An allen Ostien zwei Geräusche hörbar, die besonders über der Herzspitze sehr laut sind.

Gefässbefund: Radialpuls mässig gefüllt, wenig gespannt; oft langandauernd rhythmisch, 72 in der Minute. Blutdruck 96 mm Hg (Riva-Rocci-Recklinghausen).

Uber den Lungen hinten Rasselgeräusche.

Im Abdomen freie Flüssigkeit.

Am ganzen Körper ausgebreitete Oedeme, insbesondere an den vorderen Extremitäten, Lippen cyanotisch.

Diurese gering. Im Harn kein Eiweiss.

Aus dem Verlauf: Pat. erhielt am 30. 11 und 1. 12. Infus. fol. Dig. 0,5 g, vom 2. 12. an viermal täglich 0,5 g Theobromin, am 4. und 5. 12. je 3 ccm Digalen. Vom 6. 12. an wird Diuretin verabreicht; am 6. viermal 1 g, in den folgenden Tagen dreimal 1 g. Die Diurese nimmt sehr zu. Schon am 9. 12. sind die Oedeme fast geschwunden.

IV. Aufenthalt auf der Klinik (13. 6. bis 30. 6. 1908.)

Aus der Anamnese: Pat. lässt sich wegen starker Schwellung der Beine und des Bauches aufnehmen. Im Januar 1908 lag sie mit einem fieberhaften Katarrh 14 Tage im Krankenhaus; damals hatte sie keine Schwellungen.

Aus dem Untersuchungsbefund: Herzbefund: Herzstoss als schwache Erschütterung im VI. Intercostalraum ausserhalb der Medioclavicularlinie tastbar, daselbst ein leichtes Fremissement zu fühlen. Herzdämpfung etwa gleich gross wie zur Zeit des letzten klinischen Aufenthaltes. Auscultationsbefund: Ueber der Herzspitze ein systolisches Geräusch, ein zweiter gespaltener Ton, gefolgt von einem lauten diastolischen Geräusch; gegen die Herzspitze verliert sich die Verdoppelung. Kammerfrequenz 148, arhythmisch; Puls klein; Blutdruck 106 mm Hg (Riva-Rocci-Recklinghausen).

Lungenbefund: Rückwärts vom 5. Dornfortsatz beiderseits Dämpfung; über den gedämpften Partien das Athemgeräusch kaum hörbar, der Stimmfremitus abgeschwächt, über den übrigen Partien verschärftes vesiculäres Athmen, spärliche Rasselgeräusche.

Abdomen stark aufgetrieben, freie Flüssigkeit nachweisbar. Die Lebergegend druckempfindlich, die Leber selbst nicht tastbar.

Die Hautdecken allenthalben stark ödematös, die Lippen cyanotisch.

Diurese gering. Im Harn Eiweiss in minimalen Mengen.

Aus dem Verlauf: Pat. erhält vom 13. bis 16. Inf. fol. Dig. 1,7—0,7 in absteigender Dosis. Die Kammerfrequenz sinkt auf 52 in der Minute.

Am 17. bekommt Pat. 5 g, am 18. 3 g, vom 19. bis 25. täglich 4 g Diuretin. Vom 20. an hat sich die Diurese wesentlich verbessert.

Am 21., 22., 23., sowie am 25. und 27. wird je 1 ccm Digalen verabreicht.

Die Kammerfrequenz schwankt zwischen 52 und 72, ist meist arhythmisch; am 25., 26. und 29. wird bei einer Frequenz von 72 langandauernde ganz regelmässige Kammerthätigkeit beobachtet.

Analyse der Herzstoss-, Arterien- und Venenpulscurven.

Während des ersten klinischen Aufenthaltes der Patientin wurden am 11. 12. und 18. 12. 1906 sowie am 6., 12., 13., 24., 28. und 29. 1. und 9. 2. 1907, während des zweiten am 26. und 27. 10. 1907, während des vierten am 25. und 26. 5. 1908 Venen- und Arterienpuls bezw. Herzstoss graphisch aufgenommen. Bei jeder Aufnahme wurden zahlreiche Curven gewonnen.

Die wichtigsten Aufschlüsse über die Art der in diesem Falle vorliegenden Herzunregelmässigkeit gab das Studium des Venenpulses zur Zeit der langsamen Kammerschlagfolge, die bei unserer Patientin nach einer entsprechenden Digitalismedication stets auftrat.

Es dürfte deshalb zweckmässig sein, die während des Bestehens der langsamen Kammerschlagfolge gewonnenen gleichzeitigen Aufnahmen von Herzstoss, Arterien- und Venenpuls zum Ausgangspunkt unserer Erörterungen zu wählen.

Fig. 18, welche am 26. Juli 1908 gewonnen wurde, zeigt eine solche Aufnahme.

Wie aus der Herzstosscurve zu ersehen ist, schlägt die Kammer während der Aufnahme von Fig. 18 im Allgemeinen regelmässig, nur gegen Ende der Figur tritt eine verlängerte Kammerperiode auf. Die Dauer dieser Periode beträgt nicht ganz 1,6 Sec.; die Dauer der übrigen Perioden nicht ganz 1,2 Sec.

Jedem Herzstoss entspricht ein Arterienpuls.

Die Kammerwellen des Venenpulses.

An der Venenpulscurve fallen zunächst grosse breite Erhebungen auf, die einen etwa 0,1 Sec. nach Beginn des Herzstosses, ein kleines Zeittheilchen vor Beginn des Carotispulses erfolgenden Anstieg, eine mehr oder minder deutliche Plateaubildung und einen ungefähr mit dem Beginn der dicroten Welle des Cubitalpulses coincidirenden Abfall aufweisen.

Etwa in der Mitte des bei den ersten beiden grossen Erhebungen dieser Figur absteigenden, bei den folgenden grossen Erhebungen aufsteigenden Plateaus findet sich eine Einkerbung, die eine ganz gesetzmässige Beziehung zu der dicroten Welle des Cubitalpulses aufweist, insofern sie stets ein ganz bestimmtes Zeittheilchen vor den Beginn derselben fällt.

Eine kleine Einkerbung lässt sich auch in dem aufsteigenden Schenkel der in Rede stehenden Wellen in mehr oder minder deutlicher Ausprägung sehen.

Die dem letzten Kammerschlag in Fig. 18 entsprechende Erhebung unterscheidet sich von den soeben beschriebenen Erhebungen nur insofern, als an Stelle des Plateaus eine tiefe Einsenkung besteht, durch welche diese Erhebung in zwei Wellen gespalten wird.

Die zeitlichen Verhältnisse des Anstieges und Abfalles sowie das constante Vorkommen einer dem Beginn der dicroten Welle des Cubitalpulses stets um dasselbe kleine Zeittheilchen vorangehenden Einkerbung im Plateau der in Rede stehenden Erhebung weisen darauf hin, dass an der Entstehung derselben die v_k- und v_{s+d}-Welle betheiligt ist. Inwiefern noch andere Umstände für die Genese dieser Erhebung in Betracht kommen, soll noch später erörtert werden.

Die durch den Vorhof bedingten Wellen des Venenpulses.

Ausser den soeben beschriebenen grossen Erhebungen sind an der Venenpulscurve noch kleinere zu sehen, die während der Kammerpausen

auftreten und zwar derart, dass während der kürzeren Kammerperioden je zwei, während der längeren Kammerperiode drei solche Wellen in Erscheinung treten.

Das Intervall zwischen zwei einander unmittelbar folgenden kleinen Wellen beträgt nicht ganz 0,3 Sec., das Intervall zwischen zwei kleinen Wellen, die durch eine grosse Erhebung von einander getrennt sind, annähernd das dreifache dieses Werthes.

Das Intervall zwischen einer kleinen Welle, die einem Cubitalpuls unmittelbar vorangeht, und dem Beginn des Cubitalpulses beträgt nach den kürzeren Kammerperioden etwas mehr als 0,2 Sec., nach der längeren Kammerperiode in Fig. 18 etwa 0,4 Sec.

Gehen wir an die Discussion der Genese dieser Wellen, so können wir es wohl als ausgeschlossen bezeichnen, dass diese Erhebungen unabhängig von der Thätigkeit des Vorhofes zu Stande kommen.

Sie etwa mit den von Hirschfelder und Gibson beschriebenen Wellen, von denen in dieser Mittheilung schon einmal die Rede war, zu identificiren, geht schon deshalb nicht an, weil die genannten Autoren nur eine, nicht aber mehrere einander unmittelbar folgende Wellen während der Herzpause beschreiben.

Auch meine am Thierexperimente gemachte Beobachtung[1]), dass unter Umständen an der Venenpulscurve während der Herzpause mehrere Wellenberge und Thäler ausgeprägt sind, lässt sich nicht zu Gunsten der Ansicht, die fraglichen Wellen könnten unabhängig von einer Thätigkeit des Vorhofes entstanden sein, heranziehen, da die von mir beschriebenen Wellen selbst da, wo sie besonders deutlich in Erscheinung treten, niemals eine derartige Grösse und Form zeigten, dass ein Vergleich mit den hier vorliegenden Wellen gerechtfertigt erschiene.

Auch spricht der Umstand, dass durch das Auftreten der grossen Erhebungen des Venenpulses der Rhythmus der kleinen Wellen in keiner Weise gestört wird, entschieden dagegen, dass die sie auslösende Ursache nur zur Zeit der Kammerpause wirksam ist. Das diese Wellen auslösende Moment ist auch während der Kammerthätigkeit wirksam und beeinflusst die Configuration der zur Zeit der Kammerthätigkeit auftretenden Erhebungen, was sich in Fig. 18 daran demonstriren lässt, dass die dem letzten Kammerschlage entsprechende Erhebung, die der ihr vorangehenden fraglichen Welle in einem anderen Intervall folgt als die übrigen grossen Erhebungen, auch eine andere Gestalt aufweist.

Darf es somit wohl als sichergestellt betrachtet werden, dass die Genese der fraglichen Wellen auf eine Thätigkeit des Vorhofes zurückzuführen ist, so erübrigt es nunmehr, die Frage zu entscheiden, ob sie der Ausdruck sehr frequenter Vorhofcontractionen oder ob sie der Effect eines Vorhofflimmerns sind.

In einer im November des verflossenen Jahres erschienenen Mittheilung[2]) habe ich den Nachweis geführt, dass im Thierexperiment unter

1) J. Rihl, Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. l. c. S. 44 des Sep.-Abdr.

2) J. Rihl, Experimentelle Untersuchungen über den Ausdruck des Flimmerns der Vorhöfe im Venenpulse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 8. 22. Nov. 1910.



geeigneten Bedingungen das Flimmern der Vorhöfe in der Form von zahlreichen kleinen sehr frequenten mitunter ganz regelmässigen Wellen zum Ausdruck kommen kann und in einer eben erschienenen Publication[1]) habe ich ähnliche Wellen im Venenpulse bei der als Pulsus irregularis perpetuus bezeichneten Herzunregelmässigkeit beschrieben und als Ausdruck der Flimmerbewegung des Vorhofes aufgefasst.

Die Frequenz der auf das Vorhofflimmern bezogenen Wellen auf der meiner letztgenannten Mittheilung beigegebenen Curven beträgt etwa 450 in der Minute. Die auf der propädeutischen Klinik gemachten Erfahrungen gehen dahin, dass in den klinisch beobachteten Fällen von Herzunregelmässigkeit, in denen ein Flimmern der Vorhöfe anzunehmen ist, die auf das Flimmern zu beziehenden venösen Oscillationen zumeist eine Frequenz zeigen von einer Grössenordnung, die der aus der oben erwähnten Curve berechneten entspricht. In Uebereinstimmung mit diesen Thatsachen steht noch eine Angabe von Lewis[2]), der in einem Falle von „complete irregularity of the heart“ an der Hand eines gleichzeitig aufgenommenen Phlebo- und Electrocardiogramms die Zahl der dem Flimmern entsprechenden Oscillationen des Phlebo- wie Elektrocardiogramms, die leider in der beigegebenen Curve nicht sehr deutlich zum Ausdruck kommen, auf 450 berechnet.

Die Frequenz der fraglichen Wellen in unserem Falle weist eine sehr bemerkenswerthe Constanz auf; berechnet man dieselbe aus den verschiedensten zu ganz verschiedenen Zeiten und verschiedenen Bedingungen aufgenommenen Curven, so erhält man Werthe, die nur innerhalb einer sehr geringen Breite variiren; der geringste Werth beträgt etwa 206, der höchste 222.

Eine Berechnung der Frequenz der fraglichen Wellen ist jedoch nur möglich, wenn eine langsame Kammerschlagfolge vorliegt oder wenigstens vereinzelte lange Kammerperioden auftreten; bei einer höheren Kammerfrequenz treten die fraglichen Wellen nicht mehr in Erscheinung, indem nunmehr im Venenpulsbild nur die der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen zu sehen sind und infolgedessen jeder unmittelbare Anhaltspunkt für eine Vorhofthätigkeit schwindet. Ganz im allgemeinen lässt sich sagen, dass die fraglichen Wellen aus dem Venenpulsbild verschwanden, wenn das Intervall zwischen zwei einander folgenden Kammerschlägen kleiner wurde als 0,6 Sec.

Der Umstand, dass die Frequenz der fraglichen Wellen in unserem Falle einen weitaus kleineren Werth aufweist als die Frequenz der auf das Vorhofflimmern bezogenen Wellen im Venenpuls beim I. p. scheint gegen die Annahme eines Vorhofflimmerns in unserem Falle zu sprechen, wenn ihm auch keine ausschlaggebende Bedeutung in der Entscheidung dieser Frage beigemessen werden kann, da nach experimentellen Erfahrungen die Frequenz der Flimmerbewegungen sehr verschieden ist.

---

1) Derselbe, Ueber das Flimmern der Vorhöfe beim Irregularis perpetuus. Prager med. Wochenschr. 1911. No. 9.

2) Th. Lewis, Auricular fibrillation and its relationshisp to clinical irregularity of the heart. Heart. Vol. I. No. 4. 30. March 1910.



Die Frage, ob die fraglichen Wellen einer sehr frequenten coordinirten Vorhofthätigkeit oder einem Vorhofflimmern entsprechen, im Sinne der ersten Alternative zu entscheiden, wird erst möglich, wenn man das Verhalten der Kammerschlagfolge mit in Berücksichtigung zieht.

Es lässt sich nämlich zeigen, dass die in unserem Falle zu beobachtenden Aenderungen der Kammerschlagfolge sich einerseits durch die Annahme eines Vorhofflimmerns nicht erklären lassen, da sie ein ganz anderes Verhalten zeigen wie die durch Vorhofflimmern bedingte Kammerschlagfolge, die uns klinisch als P. i. p. entgegentritt, trotzdem sie an einzelnen Stellen ein der beim I. p. beobachteten Kammerschlagfolge ganz ähnliches Bild liefern, andererseits durch die Annahme einer Vorhoftachysystolie, deren Frequenz dem Rhythmus der fraglichen Wellen entspricht, in jeder Hinsicht in völlig befriedigender Weise erklären lassen, indem sie sich unter dieser Voraussetzung als Kammersystolenausfall, combinirt mit automatischen Kammerschlägen, repräsentiren.

Erörterung der der Annahme eines Vorhofflimmerns widersprechenden Momente.

Gegen die Auffassung der im vorliegenden Falle vorhandenen Herzunregelmässigkeit als I. p. spricht zunächst folgendes:

Die unregelmässige Schlagfolge der Kammern wurde sehr häufig durch eine mehr oder minder lange Reihe ganz gleich langer Kammerperioden unterbrochen.

Mitunter schlug die Kammer überhaupt vorwiegend regelmässig und die regelmässige Schlagfolge wurde nur hie und da durch einige unregelmässige Schläge, die nicht den Charakter von Extrasystolen trugen, unterbrochen.

Eine ununterbrochen regelmässige Kammerschlagfolge wurde längere Zeit hindurch nur selten beobachtet.

Die Frequenz während der verschiedenen Perioden regelmässiger Kammerschlagfolge war nicht immer dieselbe; oft folgte einer Periode regelmässiger Kammerschlagfolge von bestimmter Frequenz ohne jeden Uebergang oder nach Einschaltung weniger unregelmässiger Schläge eine Periode regelmässiger Kammerthätigkeit von ganz anderer Frequenz, wie z. B. in Fig. 19, in deren erster Hälfte eine regelmässige Pulsfolge von etwa 107, in deren zweiter Hälfte eine solche von etwa 71 in der Minute besteht. Die beiden Perioden regelmässiger Pulsfolge verschiedener Frequenz sind von einander nur durch drei untereinander auch nahezu gleich lange Pulsperioden geschieden.

Das zeitweise Auftreten einer regelmässigen Kammerschlagfolge an und für sich würde das Bestehen eines I. p. nicht ausschliessen, wohl aber unter den soeben geschilderten näheren Umständen.

Man beobachtet nämlich gelegentlich auch beim I. p. ganz im Einklange mit experimentellen Erfahrungen über die Kammerschlagfolge bei Vorhofflimmern, dass einige wenige Kammerperioden von genau gleicher Dauer einander unmittelbar folgen können; es handelt sich aber immer nur um einige wenige Kammerschläge, nicht aber, wie es so oft im vor-



liegenden Falle zu beobachten war, um eine sehr lange Reihe ganz regelmässiger Kammerschläge.

Die Perioden regelmässiger Kammerschlagfolge in unserem Falle durch ein zeitweises Aussetzen des Vorhofflimmerns und Auftreten regelmässiger Herzthätigkeit erklären zu wollen, geht schon deshalb nicht an, weil während der regelmässigen Kammerschlagfolge bei langsamer Frequenz die fraglichen Wellen im Venenpulse bestehen bleiben und darauf hinweisen, dass das gleiche abnorme Geschehen am Vorhofe, das zur Zeit der unregelmässigen Kammerschlagfolge vorhanden ist, auch während der regelmässigen Kammerschlagfolge fortbesteht.

Uebrigens bliebe bei der letzteren Auffassung auch der rasche Wechsel von Perioden unregelmässiger und regelmässiger Kammerschlagfolge unaufgeklärt, da sich für einen so raschen Wechsel von Vorhofflimmern und normaler Herzthätigkeit weder aus dem Thierexperiment noch aus der Analyse von Fällen mit I. p. entsprechende Anhaltspunkte ergeben.

Ebenso unaufgeklärt blieb die verschieden hohe Frequenz während der Perioden regelmässiger Kammerschlagfolge.

Weiterhin unvereinbar mit der Auffassung der im vorliegenden Falle vorhandenen Herzunregelmässigkeit als J. p. ist das Verhalten der Kammerschlagfolge bei hochgradiger Beschleunigung derselben, wie sie häufig nach psychischen Aufregungen oder körperlichen Anstrengungen zu beobachten war.

Auf dem Höhepunkt der Beschleunigung der Kammerthätigkeit bestand stets ganz regelmässige Kammerschlagfolge, die bemerkenswerther Weise stets annähernd dieselbe Höhe der Frequenz, nämlich 210—220 in der Minute aufweist. Es ist aber gerade charakteristisch für den I. p., dass er „ob das Herz rascher oder seltener schlägt, immer principiell gleichartig ist", wie Hering in seiner Definition des J. p. ausdrücklich hervorhebt.

Wir begnügen uns hier mit dem Hinweise auf die soeben erwähnte Thatsache; die nähere Analyse der Genese der Beschleunigung wird später erfolgen.

Erörterung der für die Annahme einer Vorhoftachysystolie vorliegenden Gründe.

Unsere Behauptung, dass die Herzunregelmässigkeit des vorliegenden Falles als Vorhoftachysystolie mit Kammersystolenausfall aufgefasst werden muss, gründet sich vor allem auf die Analyse des Venen- und Arterienpulses bezw. Herzstosscurven zur Zeit einer langsamen Schlagfolge, während welcher, wie schon an einer früheren Stelle erwähnt, die vom Vorhof herrührenden Wellen wenigstens stellenweise von den der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen unbeeinflusst bleiben. Bei der Analyse dieser Curven ergiebt sich, dass zwischen den vom Vorhof herrührenden Wellen einerseits und dem Herzstoss bezw. Arterienpuls andererseits derartige zeitliche Beziehungen bestehen, dass hierdurch ein Kammersystolenausfall gekennzeichnet ist.



So lässt sich Fig. 18 dahin deuten, dass bei einer Vorhoftachysystolie von 220 Schlägen in der Minute erst jeder vierte Vorhofschlag einen Kammerschlag auslöste, wobei die Ueberleitungszeit der Erregung vom Vorhof zur Kammer, gemessen an dem Intervall Vorhofwelle — Herzstoss bezw. Cubitalpuls, der Norm entsprach.

Der letzte Kammerschlag folgt der ihm vorhergehenden Vorhofwelle in einem viel längeren Intervalle als die früheren Schläge; da kein Anlass zu einer Annahme einer Verlängerung der Ueberleitungszeit vorhanden ist, wird man annehmen müssen, dass hier die fünfte Vorhofsystole nach dem letzten Kammerschlag noch keinen Kammerschlag ausgelöst hat und der besprochene Kammerschlag unabhängig von der Vorhofthätigkeit ungefähr gleichzeitig mit der sechsten Vorhofsystole aufgetreten ist.

Fig. 20 lässt sich dahin deuten, dass bei einer Vorhoffrequenz von 212 Schlägen anfangs jeder dritte, später nur jeder vierte Vorhofschlag einen Kammerschlag auslöste, wobei die Ueberleitungszeit — den bekannten Regeln entsprechend — im allgemeinen nach den kürzeren Kammerpausen etwas länger war als nach den längeren. Hierbei nimmt die Ueberleitungszeit vor dem letzten Kammerschlag auf Fig. 20 im Vergleich zur Ueberleitungszeit vor den beiden vorhergehenden Kammerschlägen etwas an Länge zu.

Wie schon an einer früheren Stelle anlässlich der Besprechung der Form des der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen des Venenpulses erwähnt wurde, zeigen auch hier die Kammerwellen eine etwas verschiedene Form, offenbar im Zusammenhange mit der verschiedenen Art, in der diese Wellen mit den Vorhofwellen interferieren.

Fig. 21 ist so zu deuten, dass bei einer Vorhoftachysystolie von etwa 215 Schlägen in der Minute der 1., 3., 6., 8., 10., 12., 15. und 17. Vorhofschlag einen Kammerschlag auslöst. Das Intervall Vorhofwelle — Cubitalpuls ist nach den längeren Kammerpausen deutlich kürzer als nach den kürzeren. a_{10} ist, da sie in den abfallenden Schenkel der vorhergehenden Kammerwelle fällt, eben nur angedeutet, a_{12} geht vollständig in der vorhergehenden Kammerwelle auf, ihr Beginn lässt sich nur unter Berücksichtigung des durch die deutlich ausgeprägten a-Wellen angegebenen Rhythmus bestimmen.

Bei hohen Frequenzen der Kammer verschwindet, wie schon erwähnt, aus der Venenpulscurve jeder Anhaltspunkt für eine Vorhofthätigkeit; und wir können daher über die zeitlichen Beziehungen zwischen Vorhofsystole und Kammercontraction keinen Aufschluss gewinnen und müssen uns mit der Feststellung begnügen, dass die Erscheinungen der Kammerschlagfolge sehr wohl vereinbar sind mit Kammersystolenausfall bei einer Vorhoftachysystolie, deren Frequenz derjenigen entspricht, die wir aus den Venenpulscurven bei langsamerer Kammerschlagfolge berechnen.

Vom Standpunkt, dass wir es in unserem Falle mit einer Vorhoftachysystolie zu thun haben, werden alle jene Erscheinungen der Kammerschlagfolge verständlich, welche sich durch Annahme eines I. p. nicht erklären liessen.

Die häufige Unterbrechung der unregelmässigen Kammerschlagfolge

durch eine mehr oder minder lange Reihe ganz gleich langer Kammerperioden lässt sich dadurch erklären, dass zwischen Perioden ganz unregelmässiger Kammersystolenausfälle häufig Perioden auftreten, in denen ganz regelmässig je zwei oder drei Kammersystolen ausfallen.

Der mehr oder minder unvermittelte Wechsel einer Periode regelmässiger Kammerschlagfolge von bestimmter Frequenz mit einer solchen von anderer Frequenz lässt sich dadurch erklären, dass sich zwei Perioden regelmässigen Kammersystolenausfalles verschiedenen Grades mehr oder minder unvermittelt aneinander reihen.

So stellt sich die regelmässige Kammerschlagfolge höherer Frequenz in der ersten Hälfte der Fig. 19 als ein regelmässiger Kammersystolenausfall dar, bei dem zwei Vorhofsystolen auf eine Kammersystole kommen, die regelmässige Kammerschlagfolge niederer Frequenz in der zweiten Hälfte von Fig. 19 als ein solcher, bei dem drei Vorhofsystolen auf eine Kammersystole kommen.

Das durch x x gekennzeichnete Intervall zwischen den beiden regelmässigen Perioden verschiedener Frequenz entspricht genau der Dauer von acht Vorhofperioden, eine Thatsache, in der der Ausdruck für eine unveränderte Fortdauer des Vorhofrhythmus in der Zwischenzeit zwischen den beiden Perioden regelmässiger Kammerschlagfolge zu erblicken ist.

Die beiden in diese Zwischenzeit fallenden Kammerschläge sind wohl unabhängig vom Vorhof entstanden zu denken, eine Deutung, für die der Umstand spricht, dass wir auch auf Grund der Analyse der Venenpulscurve öfter in unserem Falle zur Annahme derartiger Kammerschläge veranlasst wurden.

Vom Standpunkt der Annahme einer Vorhoftachysystolie erschliesst sich auch das Verhalten unseres Falles bei Beschleunigung der Kammerschlagfolge nach psychischen Aufregungen und körperlichen Anstrengungen unserem Verständnis.

Die Thatsache, dass nach den erwähnten Anlässen eine ganz regelmässige Kammerschlagfolge von einer Frequenz, die genau dem postulirten Vorhofrhythmus entspricht, auftritt, legt es nahe, die Beschleunigung der Kammerschlagfolge darauf zu beziehen, dass bei unveränderter Vorhoffrequenz jeder Vorhofschlag einen Kammerschlag auslöst.

Diese Vermuthung wurde durch die Analyse graphischer Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses unterstützt, die während des Abklingens der Kammerfachysystolie aufgenommen wurden.

Aus diesen Aufnahmen geht nämlich hervor, dass die Erscheinungen der Kammerschlagfolge während des Abklingens der Tachycardie sich nur in der Weise deuten lassen, dass bei gleichbleibender Frequenz der Vorhöfe die Kammersystolenausfälle an Häufigkeit zunehmen.

In Fig. 22 sieht man den Arterien- und Venenpuls zur Zeit einer beschleunigten Kammerschlagfolge, die nach einigen Beugungen des Armes gegen einen nicht allzu grossen Widerstand auftrat.

Man entnimmt aus Fig. 22, dass die Kammer ganz regelmässig, etwa 222 Mal in der Minute geschlagen hat.

Die ersten Erscheinungen einer Verlangsamung der Kammerschlag-

folge sieht man in Fig. 23[1]). Sie bestehen vor Allem darin, dass der regelmässige Arterienpulsrhythmus stellenweise durch zwei längere Pulsperioden unterbrochen wird, von denen der ersten ein vergrösserter, der zweiten ein verkleinerter Pulsschlag folgt. Bei ganz genauer Ausmessung kann man sich überzeugen, dass die diesen beiden Pulsperioden folgende Periode ein wenig verkürzt ist gegenüber der Norm.

Die Dauer der beiden langen Perioden zusammen entspricht annähernd der Dauer von drei Pulsperioden bei regelmässigem Rhythmus. Diese Thatsache legt es nahe, als Ursache für das Auftreten der beiden langen Pulsperioden einen Kammersystolenausfall anzunehmen. Diese Annahme erklärt auch die Thatsache, dass die erste lange Pulsperiode länger als die ihr vorhergehende, dabei kürzer als zwei vorhergehende Perioden ist, sowie dass die zweite lange Pulsperiode ungefähr um denselben Betrag die Dauer einer normalen Pulsperiode übertrifft, der der ersten langen Pulsperiode zur doppelten Länge einer normalen Periode fehlt. Die grosse Verkürzung der ersten verlängerten Periode gegenüber der Dauer zweier Normalperioden lässt sich nach unseren Erfahrungen wohl durch die Aenderungen in Ueberleitungszeit und Pulsverspätung erklären.

Die geringfügige Verkürzung der den beiden verlängerten Perioden folgenden Periode ist wohl auf dieselben Factoren zu beziehen.

Wenige Secunden später zeigte der Arterienpuls ein Bild, wie es in Fig. 24 wiedergegeben ist.

Im Beginn von Fig. 24 sieht man eine Pulsallorhythmie, die darin besteht, dass eine Gruppe von drei Pulsschlägen, die stets dieselbe bestimmte Anordnung bezüglich der zeitlichen wie der Grössenverhältnisse der einzelnen Schläge aufweist, sich fünfmal wiederholt. Die Zeitdauer jeder dieser Gruppe entspricht ziemlich genau der von vier Pulsperioden der regelmässigen Kammertachysystolie. Hierauf folgen zwei bigeminusähnliche Pulsgruppen, von denen jede eine Zeitdauer aufweist, die drei Pulsperioden der regelmässigen Kammertachysystolie entspricht. Nun folgt eine Gruppe von vier Pulsschlägen mit einer Zeitdauer von fünf Perioden der regelmässigen Kammertachysystolie, hierauf wieder eine bigeminusähnliche Gruppe von demselben Charakter, wie schon beschrieben, eine Pulsperiode ungefähr so lang wie zwei Perioden der regelmässigen Tachycardie, noch eine bigeminusähnliche Gruppe von derselben Art wie die vorangegangene, schliesslich eine ganz regelmässige Pulsfolge von genau halb so hoher Frequenz wie die zur Zeit des Höhepunktes der Beschleunigung der Herzthätigkeit.

Die eben hervorgehobenen Beziehungen der Dauer der einzelnen Gruppen zu der während der regelmässigen Kammertachysystolie bestehenden Periodenlänge weist mit aller Bestimmtheit darauf hin, dass die Vorhoffrequenz dieselbe geblieben ist und die hier beschriebene Aende-

1) Auf die Reproduction der gleichzeitigen Arterien- und Venenpulsaufnahmen wurde hier verzichtet, da bei beschleunigter Kammerschlagfolge, wie schon an einer früheren Stelle erwähnt wurde, der Venenpuls keine weiteren Anhaltspunkte für die Analyse der Herzunregelmässigkeit brachte.



rungen der Kammerschlagfolge dadurch entstanden sind, dass zuerst fünfmal hinter einander jeder vierte, dann zweimal hinter einander schon jeder dritte, hierauf wieder erst der fünfte, dann der dritte, der zweite, wieder erst der dritte, schliesslich ganz regelmässig jeder zweite Vorhofschlag keinen Kammerschlag auslöste.

Mit dieser Deutung stimmen die zeitlichen und Grössenverhältnisse der Pulse innerhalb jeder Gruppe gut überein. Auf die detaillirte Begründung dieser Behauptung gehe ich hier nicht näher ein, weil ich bereits in einer früheren Mittheilung ausführlich besprochen habe, wie durch Kammersystolenausfall ähnliche Pulsbilder entstehen können[1]).

Vagusdruckversuch.

Wie in dem ersten unserer Fälle, so wurde auch bei diesem zur Analyse der Vagusfunction häufig der Vagusdruckversuch ausgeführt.

Fig. 25 zeigt eine während Vagusdruck aufgenommene Arterien- und Venenpulscurve.

Man erkennt, dass unter dem Einfluss der Vagusreizung sich nur die Kammerfrequenz verlangsamt, die Frequenz der Vorhofwellen unverändert bleibt, wobei sich während der langsamen Kammerschlagfolge das Intervall zwischen Cubitalpuls und der vorhergehenden Vorhofwelle nicht wesentlich ändert.

Aus diesem Verhalten muss man schliessen, dass der Vagusdruck die Vorhoffrequenz unverändert lässt und nur eine Verstärkung des Kammersystolenausfalls bewirkt.

Ein Atropinversuch wurde nicht gemacht, da man die etwas empfindliche Patientin nach Möglichkeit schonen wollte und auch nach den Ergebnissen der Analyse der während der Tachycardien gewonnenen Curven von einem Atropinversuch eine Aufdeckung wesentlich neuer Gesichtspunkte nicht mehr zu erwarten war.

Bemerkungen über das Fehlen der Vorhofwelle.

Im Verlaufe der vorangehenden Erörterungen wurde wiederholt darauf hingewiesen, dass zur Zeit einer beschleunigten Kammerthätigkeit jene Wellen, die wir als Ausdruck der Vorhofcontraction ansehen müssen, aus der Venenpulscurve verschwanden, indem sie in den durch die Kammerthätigkeit bedingten Wellen des Venenpulses aufgingen.

Die Interferenz der Vorhofwellen mit den der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen, insbesondere der v_{s+d}-Welle ist eine experimentell wie klinisch wohl gekannte Erscheinung; das Besondere des Falles liegt darin, dass die a-Wellen so vollständig in den der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen des Venenpulses verschwanden, dass sich ihr Vorhandensein höchstens in ganz geringfügigen Formveränderungen der letzteren verrieth.

Nach unseren experimentellen Erfahrungen ist die Erscheinung, dass eine a-Welle in einer ihr vorausgehenden v_{s+d}-Welle völlig aufgeht, an

1) J. Rihl, Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungsstörungen. Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1905. Bd. 2. S. 83.



Venenpulscurven, die mit der Trichtermethode aufgenommen wurden, zu beobachten, wenn bei hoher Frequenz es zu einer Combination von Abschwächung der a-Welle und Vergrösserung der v_{s+d}-Welle kommt[1]).

Diese Combination ist auch im vorliegenden Falle gegeben: Die a-Wellen treten an Grösse gegenüber den der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen, die sehr stark zur Ausprägung gelangen, völlig zurück.

Diese Abschwächung der Vorhofwellen kann wohl kaum anders gedeutet werden als der Ausdruck einer Abschwächung der Vorhofcontraction, woraus sich ergeben würde, dass in unserem Falle ein gewisser Grad von Vorhofasthenie vorliegt.

III. Fall.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Aus der Anamnese: J. B., 72jähriger Taglöhner, erkrankte vor einem Jahr ziemlich plötzlich unter Erscheinungen von Herzklopfen, Husten, Schwellung der Beine und des Unterleibes, die erst nach längerem Aufenthalt im Krankenhause zurückgingen. Vor drei Wochen stellten sich die genannten Erscheinungen neuerdings ein.

Aus dem Untersuchungsbefund vom Aufnahmetag (6. 2. 1907):

Herzbefund: Spitzenstoss im 6. Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie tastbar. Herzdämpfung besonders nach links stark verbreitert. Ueber den Ostien keine Geräusche.

Gefässbefund: Im seitlichen Halsdreieck Pulsation von normaler Grösse. Radialpuls stark gefüllt und sehr gespannt. 100 Pulsschläge in der Minute, rhythmisch. Blutdruck (Riva-Rocci-Recklinghausen) 170 mm Hg.

Lungenbefund: An der Basis beiderseits Rasselgeräusche.

Abdomen: Unterer Leberrand unter dem Rippenbogen tastbar. Die Leber druckempfindlich.

Im Harn Eiweiss $1/_2$ pM. nach Esbach; im Sediment spärliche hyaline und Epithelcylinder, viel Blut.

Aus dem Verlauf: Pat. erhielt vom 6. bis 12. 2. Theobromin 0,5 g tgl. Am 11. 2. hat Pat. einen tachycardischen Anfall; hierbei beträgt die Herzfrequenz über 200.

Vom 14. bis 18. 2. wird Inf. fol. Dig. verabreicht, 0,5—0,1 in absteigender Dosis. Keine Herabsetzung der Pulsfrequenz.

Am 18. 2. hört man an der Herzspitze ein erstes Geräusch, über der Pulmonalis ein zweites; über der Aorta einen unreinen accentuirten ersten Ton.

Am 24. 2. wird das Auftreten von Knöchelödemen bemerkt.

Am 25. 2. findet sich über der linken Lungenbasis an einer umschriebenen Stelle bronchiales Athmen.

Vom 28. 2. bis 10. 3. täglich 3mal 0,5 Theobromin.

Während dieser Zeit ist der Puls zumeist rhythmisch, seine Frequenz etwa 100 in der Minute. In der Folgezeit wird der Puls arrhythmisch, von wechselnder Frequenz. Der Patient klagt häufig über Herzklopfen.

Pat. erhält vom 10. bis 14. 3. sowie vom 16. bis 20. 3. Inf. fol. Dig. in absteigender Dosis von 0,5—0,1, ebenso vom 25. bis 29. 3.; im letzteren Turnus combinirt mit 0,2 Coffein.

Die Füllung und Pulsation der Halsvenen ist in der letzten Zeit viel stärker geworden. Eiweissgehalt des Harns 2 pM. nach Esbach.

1) J. Rihl, Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen. Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1909. Bd. 5.



Blutdruck nach Riva-Rocci-Recklinghausen: am 7.2.:170, 15.2.:160, 18.2.:172, 21. 2.:175, 26. 2.:168, 5. 3.:154, 12. 3.:168, 13. 3.:162, 17. 3.:180, 19. 3.:165, 2. 3.:145, 25. 3.:185, 26. 3.:200, 29. 3.:165 mm Hg.

Analyse der Herzstoss-, Arterien- und Venenpulscurven.

Graphische Aufnahmen des Venen- und Arterienpulses bzw. Herzstosses wurden beim Patienten B. am 11., 15., 18., 20., 22., 28. 2. sowie am 1., 8., 9., 15., 25. und 30. 3. gemacht.

Zu Beginn der Aufnahme am 11. 2. zeigte Patient eine Tachycardie von etwa 207 Schlägen in der Minute.

In Fig. 26 sieht man Arterien- und Venenpuls zur Zeit dieser Tachycardie bei einer grossen Rotationsgeschwindigkeit der Registriertrommel aufgenommen. Der Arterienpuls ist ganz regelmässig. Am Venenpuls entsprechen jedem Arterienpuls zwei Erhebungen, die sich mit Rücksicht auf ihre zeitliche Beziehung als die beiden der Kammerthätigkeit entsprechenden Wellen des Venenpulses darstellen. Eine der Vorhofthätigkeit entsprechende Erhebung lässt sich an der Venenpulscurve nicht erkennen.

Plötzlich sank die Kammerfrequenz auf die Hälfte ihrer ursprünglichen Höhe herab. Leider gelangte der Uebergang der höheren Kammerfrequenz in die niederere nicht zur graphischen Aufnahme. Fig. 27 zeigt Arterien- und Venenpuls wenige Secunden nach dem Auftreten der Herabsetzung der Kammerfrequenz. Im Venenpuls sind auch jetzt nur die durch die Kammerthätigkeit bedingten Wellen zu sehen.

Während des Bestandes der herabgesetzten Kammerschlagfolge traten gelegentlich auch Unregelmässigkeiten der Kammerschlagfolge auf, meist in allorhythmischer Form. In Fig. 28 ist Arterien- und Venenpuls während einer solchen Allorhythmie zu sehen. Jedem Arterienpuls entsprechen in der Venenpulscurve zwei Erhebungen v_k und v_{s+d}; zur Zeit des vorzeitigen kleineren Pulses ist die v_k-Welle nur sehr schwach ausgeprägt. Von einer auf die Vorhofthätigkeit zu beziehenden Erhebung ist wiederum nichts zu sehen.

Schon die Durchsicht der eben beschriebenen bei der ersten an unserem Patienten vorgenommenen Aufnahme gewonnenen Curven liessen uns vermuthen, dass es sich hier um Kammersystolenausfälle bei Vorhoftachysystolie handelt.

Unsere Vermuthung stützte sich auf folgende Momente: 1. die Kammerschlagzahl sinkt — anscheinend ganz plötzlich — genau auf die Hälfte ihrer ursprünglichen Frequenz, eine Erscheinung, die sich am besten durch einen Kammersystolenausfall nach jeder 2. Vorhofsystole erklärt.

2. Die beobachteten Herzunregelmässigkeiten entsprechen vollständig dem Bilde eines Kammersystolenausfalles nach jeder dritten Vorhofsystole bei einer Vorhoftachysystolie von derselben Höhe wie die Frequenz zur Zeit der Tachycardie.

Die Richtigkeit dieser Vermuthung wurde durch die Analyse der während des weiteren klinischen Aufenthaltes des Patienten aufgenommenen Curven nicht nur äusserst wahrscheinlich gemacht, sondern

geradezu bewiesen. Denn es liess sich nicht nur zeigen, dass sämmtliche Erscheinungen der Kammerschlagfolge, die bei den bis incl. 9. 3. gemachten Aufnahmen registrirt wurden, ohne weiteres durch Ueberleitungsstörungen bei einer Vorhoftachysystolie, die bemerkenswerther Weise in ihrer Höhe, wie sich aus zu ganz verschiedenen Zeiten aufgenommenen Curven berechnen lässt, nur sehr geringfügig (200—214) variirt, erklärt werden können, sondern es gelang sogar an einzelnen Stellen im Cardiogramm, einen unmittelbaren Anhaltspunkt für das Vorhandensein der postulirten Vorhoftachysystolie zu finden, wie dies z. B. aus Fig. 29 hervorgeht.

Fig. 29 wurde am 18. 2. verzeichnet, zu einer Zeit, als der Patient im Anschluss an eine fünftägige Digitalismedication gelegentlich Kammerunregelmässigkeiten zeigte, die vor allem in dem Auftreten verlängerter Kammerperioden sich äusserten.

Weist schon der Umstand, dass die verlängerten Kammerperioden ungefähr der anderthalbfachen oder doppelten Länge der regelmässigen Kammerperioden entsprechen, darauf hin, dass es sich um Unregelmässigkeiten handelt, die durch einen Kammersystolenausfall bei einer Vorhoffrequenz von der doppelten Höhe der Frequenz der regelmässigen Kammerschläge zu Stande kommen können, so ergibt sich aus der genauen Betrachtung der Curve des Cardiogramms, dass eine derartige Vorhoftachysystolie thatsächlich besteht.

Man sieht nämlich an der Spitzenstosscurve dem aufsteigenden Schenkel des Spitzenstosses überall eine kleine Erhebung vorangehen. Die Thatsache allein spricht schon sehr dafür, dass wir es hier mit einem Effect der Vorhofthätigkeit zu thun haben, um so mehr, als man während der um die Hälfte der Dauer der regelmässigen Kammerperioden verlängerten Perioden nach Ende des absteigenden Schenkels des Spitzenstosses in der Kammerpause eine correspondirende Erhebung sieht, die vollständig bezüglich des Zeitpunktes ihres Auftretens dem postulirten Vorhofrhythmus entspricht.

Immerhin wäre noch der Einwand möglich, dass beide Erhebungen rein mechanisch bedingt sind, da man erfahrungsgemäss ähnliche Erhebungen im Beginn und am Ende des Herzstosses auch unabhängig von jeder Vorhofthätigkeit zu sehen bekommt.

Dieser Einwand wird entkräftigt durch das Verhalten der Spitzenstosscurve während der längsten Kammerperiode in Fig. 29.

Hier sieht man zur Zeit der Kammerpause drei derartige Erhebungen, von denen die mittlere in gar keiner Beziehung zum Spitzenstoss steht und nur als Ausdruck der Vorhofthätigkeit aufgefasst werden kann.

Hiermit ist der Beweis erbracht, dass hier der Vorhof geschlagen hat und zwar mit einer Frequenz, die schon auf Grund der Dauer der einzelnen Kammerperioden postulirt worden war.

In keiner der aufgenommenen Venenpulscurven war ein sicherer Anhaltspunkt für die Vorhofthätigkeit gegeben. Da das Vorhandensein von Vorhofschlägen durch die Herzstosscurve erwiesen ist, scheint hiermit Grund für die Annahme einer Vorhofasthenie gegeben.

Es erscheint mir überflüssig, alle die verschiedenen Bilder, die durch



den wechselnden Grad des Kammersystolenausfalles entstanden sind, zu beschreiben; ich möchte nur noch auf Fig. 30 aufmerksam machen.

Hier besteht eine sehr erhebliche Kammerfrequenz; nur jeder fünfte bezw. vierte Vorhofschlag wird von der Kammer nicht beantwortet. Trotz dem Vorhandensein einer Kammertachysystolie besteht eine Bradysphygmie; die kleineren Kammerschläge machen, obgleich sie sich an der Herzstoss- und Venenpulscurve deutlich ausprägen, keine Erhebung an der Arterienpulscurve.

Die nähere Discussion der Genese dieser Erscheinung muss hier unterbleiben, da sie vom eigentlichen Thema zu weit abführen würde; sie müsste dem Umstande Rechnung tragen, dass in diesem Fall zeitweise ein deutlicher Alternans zu beobachten ist.

Vagusdruck bewirkte eine Verlangsamung der Kammerschlagfolge, wobei die Dauer der verlängerten Kammerperioden stets einem Vielfachen der Dauer einer Vorhofperiode des postulirten Vorhofrhythmus entsprach.

Schwierig ist es, sich ein abschliessendes Urtheil darüber zu bilden, welche Art von Herzunregelmässigkeit dieser Fall zur Zeit der Aufnahmen vom 15., 25. und 30. 3. zeigte.

Sämmtliche an diesen Tagen gewonnenen Curven weisen eine ganz unregelmässige Kammerthätigkeit auf. Am 15. und 25. beträgt die durchschnittliche Kammerfrequenz etwa 120, am 30. ist sie etwas geringer.

Auf Fig. 31 ist eine gleichzeitige Aufnahme von Herzstoss und Venenpuls zu sehen, welche am 15. 3. gewonnen wurde.

Mit Rücksicht darauf, dass sich in dem vorliegenden Falle sämmtliche Kammerunregelmässigkeiten zur Zeit der früheren Aufnahmen durch Kammersystolenausfälle bei hoher Vorhoffrequenz hatten erklären lassen, untersuchten wir, ob sich nicht auch die hochgradige Kammerunregelmässigkeit zur Zeit der letzten Aufnahme in der gleichen Weise erklären liesse.

Es zeigte sich, dass man diese Erklärungsmöglichkeit nicht ausschliessen kann; allerdings muss man, um diese Erklärung möglich zu machen, ein gehäuftes Auftreten automatischer Schläge und eine Vorhoffrequenz von 300 in der Minute annehmen, also eine viel höhere Vorhoffrequenz als zur Zeit der früheren Aufnahmen.

Nach unseren Erfahrungen kann jedoch die in Rede stehende hochgradige Kammerunregelmässigkeit ebensogut durch ein Flimmern des Vorhofes bedingt sein, also einem I. p. entsprechen.

Auf die Erörterung der Frage, inwiefern eine hochgradige Vorhoftachysystolie mit Kammersystolenausfall und Auftreten automatischer Kammerschläge eine dem I. p. ganz ähnliche Kammerunregelmässigkeit bieten kann, soll an einer späteren Stelle eingegangen werden.

Zusammenfassende Besprechung.

Bemerkungen über die Vorhoftachysystolie.

Grösse der Vorhoftachysystolie.

In allen drei hier mitgetheilten Fällen bestand während der ganzen Dauer der Beobachtung eine sehr hohe Vorhoffrequenz.



Die Höhe der Vorhoffrequenz erwies sich in den einzelnen Fällen sehr constant. Sie schwankte bei den zu verschiedenen Zeiten vorgenommenen Aufnahmen nur innerhalb sehr geringer Breite.

Im Falle I schwankte die Höhe der Vorhoffrequenz im Allgemeinen zwischen 285—300 Schlägen in der Minute.

Nach Umhergehen im Krankenzimmer trat bei ihm keine Steigerung der Vorhoffrequenz ein, die die oben angegebene Höhe überschritt.

Nur einmal wurde bei diesem Patienten eine etwas höhere Vorhoffrequenz (315 in der Min.) beobachtet, nämlich auf jenen Elektrocardiogrammen, welche unmittelbar nach Eintreffen des Patienten im physiologischen Institute aufgenommen worden waren. Es ist wohl zweifellos, dass diese Steigerung der Vorhoffrequenz in einem ursächlichen Zusammenhang steht mit der körperlichen Anstrengung und seelischen Erregung, die der Transport dem Patienten verursachte. Auf den späteren Elektrocardiogrammen zeigt der Vorhof wieder seine gewohnte Frequenz.

Vagusdruck wie Atropininjection beeinflusste selbst bei starker Wirkung auf die Ueberleitung die Vorhoffrequenz nicht im Mindesten.

In unserer Beobachtung stand Patient einen ganzen Monat (vom 2. Juni bis 2. Juli); auf Grund von Pulszählungen, die in den Krankengeschichten jener Kliniken, auf denen er früher lag, verzeichnet sind, lässt sich vermuthen, dass er schon im März eine so hohe Vorhoffrequenz hatte und dieselbe die ganze Zeit bestehen blieb.

Im Falle II schwankte die Höhe der Vorhoffrequenz zwischen 206 und 222 in der Minute. Selbst erhebliche körperliche Anstrengung (Ueberwinden eines Widerstandes durch Contraction der Unterarmbeuger) hatte nicht die geringste Steigerung der Vorhoffrequenz zur Folge.

Vagusdruck hatte bei deutlicher Wirkung auf die Ueberleitung keinen Einfluss auf die Vorhoffrequenz.

Wir sahen die Patientin das erste Mal am 21. 11. 1906, ihr erster Aufenthalt auf der Klinik währte 3 Monate. Später lag sie noch Ende October und Anfang November sowie Ende November und Anfang December 1907 je 14 Tage, zuletzt im Juni 1908 nahezu drei Wochen auf der Klinik. Da die Patientin jedes Mal während der ganzen Dauer ihres klinischen Aufenthaltes die erwähnte hohe Vorhoffrequenz aufwies, darf man wohl annehmen, dass auch in der Zeit zwischen den einzelnen Perioden ihres klinischen Aufenthaltes, also im Ganzen etwa $1^1/_2$ Jahre, diese Vorhoftachysystolie bestand.

Im Falle III bestand vom Tage der Aufnahme an durch mehr als vier Wochen eine Vorhoftachysystolie, deren Höhe zwischen 200 und 214 schwankte. Vagusdruck hatte keinen Einfluss auf die Vorhoffrequenz. Auf das Verhalten des Vorhofes während der letzten Zeit des klinischen Aufenthaltes unseres Patienten kommen wir noch zurück.

Der Nachweis des Vorkommens so hoher Vorhoffrequenzen, wie er in den vorliegenden Fällen erbracht werden konnte, ist an und für sich nicht sehr bemerkenswerth. In der Literatur sind Fälle von paroxysmaler Tachycardie verzeichnet mit einer Pulsfrequenz von 300 und dar-

über und es kann wohl kein Zweifel sein, dass in diesen der Vorhof ebenso oft geschlagen hat wie die Kammer.

Sehr bemerkenswerth erscheint hingegen, dass in unseren Fällen der Bestand so hochgradiger Vorhoftachysystolien durch so lange Zeit hindurch beobachtet wurde, zumal es äusserst wahrscheinlich gemacht werden konnte, dass in dem einen Fall die Vorhoftachysystolie mindestens $1^1/_2$ Jahre lang bestand.

Pathogenese der Vorhoftachysystolie.

Wenn man daran gehen will, sich eine Vorstellung über die Pathogenese der Vorhoftachysystolie in den hier beschriebenen Fällen zu bilden, so hat man sich die Frage vorzulegen: Greift die die Vorhoftachysystolie bedingende Ursache unmittelbar am Herzen an oder beeinflusst sie das Herz nur mittelbar auf dem Wege der extracardialen Herznerven?

Wir wollen zunächst nachsehen, inwieweit uns Fall I, welcher sich am genauesten analysiren liess, Anhaltspunkte zur Beantwortung der oben gestellten Frage liefert.

Den Ausgangspunkt unserer Erörterungen müssen folgende in Fall I festzustellende Thatsachen bilden:

I. Die Ursprungsreize sind heterotop, d. h. sie entstehen an einer anderen Stelle als in der Norm [1]).

Das Vorhandensein einer Heterotopie der Ursprungsreize wird schon durch die Analyse der Venenpulscurve wahrscheinlich; mit voller Sicherheit geht es aus der Analyse der Elektrocardiogramme hervor.

Die Analyse der Venenpulscure ergiebt eine Verkürzung des Intervalles a—c. Die Verkürzung ist nicht sehr hochgradig, so dass man nicht mit voller Sicherheit ausschliessen kann, ob sie nicht lediglich durch eine Verkürzung der Ueberleitungszeit (Heterodromie) entstanden ist, ohne dass sich der Ausgangspunkt der Ursprungsreize geändert hätte.

Im Elektrocardiogramm weisen jedoch folgende zwei Erscheinungen auf das Bestehen einer Heterotopie hin:

1. Bei Ableitung I ist die P-Zacke sehr klein.
2. Bei Ableitung II ist die P-Zacke negativ.

Nach den Ausführungen Hering's [2]) über die Art der Abhängigkeit der Form des Elektrocardiogramms von dem Ausgangspunkt der Erregung einerseits und der Art der Ableitung andererseits weist die Erscheinung der Negativität der Zacke P bei Ableitung II darauf hin, dass der Ausgangspunkt der Vorhoferregung gegen die Basis der supraventriculären Herzabschnitte verlagert ist. Die Verkleinerung der Zacke P bei Ableitung I bei normaler Contractionsfähigkeit deutet darauf hin, dass

1) H. E. Hering, Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans. Centralbl. f. Phys. 1905. Bd. 19. No. 5.

2) H. E. Hering, Discussionsbemerkungen in den Sitzungen der wissenschaftlichen Gesellschaft deutscher Aerzte in Böhmen am 3. Februar und 17. Febr. 1911. Prager med. Wochenschr. No. 8 u. 10. 1911.



der Ausgangspunkt der Vorhoferregung gegenüber der Norm mehr nach links liegt[1]).

II. Der Vagus zeigt keinen frequenzhemmenden Einfluss auf die Bildung der Ursprungsreize.

Es geht dies daraus hervor, dass

1. Vagusdruck trotz seines hemmenden Einflusses auf die Ueberleitung der Vorhoferregung auf die Kammer die Vorhoffrequenz nicht herabsetzt und

2. Atropin trotz seiner die Ueberleitung begünstigenden Wirkung die Vorhoffrequenz nicht beschleunigt.

III. Die Frequenz der Ursprungsreize zeigt nach erheblicher körperlicher Anstrengung eine geringe motorische Acceleration, die kaum 20 in der Minute betrug.

Nach den Untersuchungen H. E. Hering's „Ueber die Beziehung der extracardialen Herznerven zur Steigerung der Herzschlagzahl bei Muskelthätigkeit" wissen wir, dass die motorische Acceleration „hauptsächlich an die Integrität der Beschleunigungsnerven gebunden ist und dass die beim normalen Thiere stattfindende Zunahme der Erregung herzbeschleunigender Nerven durch die gleichzeitige Abnahme der Erregung herzhemmender Nerven unterstützt wird".

Da im vorliegenden Falle kein Einfluss der herzhemmenden Nerven auf die Vorhoffrequenz vorhanden ist, wie sub II gezeigt wurde, so darf man wohl die hier beobachtete Acceleration als Ausdruck einer Wirkung der herzbeschleunigenden Nerven auffassen.

Mit voller Sicherheit lässt sich jedoch diese Acceleranswirkung nicht feststellen. Es ist nämlich bekannt, dass auch nach Ausschaltung der herzhemmenden und herzbeschleunigenden Nerven noch eine geringe motorische Acceleration zu Stande kommt. Es muss deshalb wenn auch nicht als wahrscheinlich, so doch als möglich erachtet werden, dass die geringe Acceleration im vorliegenden Falle unabhängig von den extracardialen Herznerven zu Stande gekommen sein könnte.

Das geringe Ausmaass der Acceleration spricht jedoch durchaus nicht gegen eine Acceleranswirkung; denn es ist a priori nicht zu erwarten, dass bei einer so hohen Frequenz Acceleranswirkung dieselbe noch weiter in bedeutendem Maasse steigert.

---

1) Die bereits bei Beschreibung der Elektrocardiogramme hervorgehobene Thatsache, dass das Intervall P—R bei Abl. II wesentlich grösser ist als bei Abl. I vermögen wir vorläufig für die Analyse des Ausgangspunktes der Vorhoferregung nicht zu verwerthen, da wir bisher über die Ursachen dieser Erscheinung noch nicht genügend unterrichtet sind.

Auf die Erscheinung, dass bei Abl. III das Intervall der Spitzen P—R grösser ist als bei Abl. I hat schon Einthoven (Pflüger's Arch. Bd. 122. 1908) aufmerksam gemacht; doch sind die von ihm angegebenen Unterschiede nicht so bedeutend wie in dem vorliegenden Fall.

Sehr bemerkenswerth ist, dass das Intervall P—R bei Abl. I gegenüber der Norm, wie wir uns durch die Ausmessung zahlreicher Elektrocardiogramme überzeugen konnten, bedeutend verkürzt ist.

Erwägen wir nun an der Hand der eben erörterten Thatsachen, was wir uns für eine Vorstellung über die Pathogenese der Vorhoftachysystolie im vorliegenden Falle machen können.

Hierbei dürfte es zweckmässig sein zunächst die Pathogenese der Heterotopie gesondert von der der Tachysystolie zu erörtern und erst später zu besprechen inwieweit sich die Genese dieser beiden Erscheinungen von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkt aus verstehen lässt.

H. E. Hering führt in seinem Erlanger Referate über „Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens" folgende Bedingungen an, unter denen es zur heterotopen Automatie kommen kann:

1. wenn die Ursprungsreize am normalen Ausgangspunkte, die nomotopen, sich seltener oder gar nicht mehr entwickeln,
2. wenn die heterotopen Ursprungsreize durch eine entsprechende Ursache zu einer rascheren Reizbildung veranlasst werden als die nomotopen,
3. wenn die Reizleitung von dem Bildungsort der nomotopen Ursprungsreize functionell oder anatomisch, zeitweilig oder dauernd aufgehoben ist.

Die Höhe der Frequenz der heterotopen Automatie im vorliegenden Falle deutet darauf hin, dass für die Entstehung derselben die von Hering sub 2 angeführte Bedingung in Betracht kommen dürfte.

Für die Annahme, dass bei der Entstehung der heterotopen Automatie im vorliegenden Falle die sub 1 und 3 angeführten Bedingungen eine Rolle spielen könnten, vermögen wir keine Anhaltspunkte anzuführen.

Nach den vorliegenden experimentellen Erfahrungen giebt es verschiedene Ursachen, welche die heterotopen Ursprungsreize zu einer rascheren Reizbildung veranlassen können.

Wir wollen sehen, ob es gelingt, unter Berücksichtigung der für die Pathogenese der Tachysystolie in Betracht kommenden Momente eine bestimmte Ursache für die raschere Bildung der heterotopen Reize im vorliegenden Falle als wahrscheinlich hinzustellen.

Die Frequenzsteigerung könnte durch eine cardial oder eine extracardial angreifende Ursache bedingt sein.

Was eine cardial angreifende Ursache anbelangt, so ist im vorliegenden Falle zu ihren Gunsten kein Anhaltspunkt anzuführen: allerdings ist sie nicht auszuschliessen, wenn auch der Nachweis einer motorischen Acceleration nicht sehr für ihr Vorhandensein spricht.

Was eine extracardial angreifende Ursache anbelangt, so könnte sie auf einer Herabsetzung des Einflusses der herzhemmenden oder auf einer Steigerung des Einflusses der herzbeschleunigenden Nerven beruhen.

Es liegt nahe zu erwägen, ob nicht die im vorliegenden Falle festgestellte Thatsache, dass der Vagus keinen frequenzhemmenden Einfluss auf die Bildung der Ursprungsreize zeigt, einen Anhaltspunkt dafür bietet, die Ursache für die Tachysystolie in einem Fehlen des Einflusses der herzhemmenden Nerven zu suchen.

Hierbei gelangen wir jedoch sofort zu dem Schlusse, dass sich die

in dem vorliegenden Falle vorhandene Tachysystolie durch das Fehlen des Einflusses der herzhemmenden Nerven allein nicht verstehen lässt.

Aus experimentellen Untersuchungen[1]) an Hunden, die nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung längere Zeit am Leben erhalten wurden, ist bekannt, dass die Herzschlagzahl innerhalb weniger Monate nach der Operation wieder zur Norm herabsinkt.

Auch wurde in diesen Versuchen unmittelbar nach der Operation niemals eine so hohe Frequenz beobachtet, wie sie der in dem vorliegenden Falle vorhandenen Vorhoftachysystolie entspricht.

In demselben Sinne wie die experimentellen Untersuchungen sprechen auch klinische Erfahrungen an Fällen, in denen eine doppelseitige Vagusläsion angenommen werden dürfte. In keinem dieser Fälle wurde eine Tachycardie von der Höhe der Vorhoftachysystolie des vorliegenden Falles beobachtet.

Wir müssen also für die Erklärung der Vorhoftachysystolie jedenfalls noch ein anderes Moment heranziehen als das Fehlen des frequenzhemmenden Vaguseinflusses.

Wenn wir von einem cardial angreifenden Momente absehen, kann dieses nur in einem gesteigerten Einfluss der herzbeschleunigenden Nerven gesucht werden, deren Integrität in dem vorliegenden Falle durch den Nachweis einer motorischen Acceleration äusserst wahrscheinlich gemacht ist.

Acceleranserregung, die wir hiermit als Ursache der Tachysystolie wahrscheinlich machen konnten, zählt nun auch unter jene Ursachen, welche eine raschere Bildung der heterotopen Ursprungsreize veranlassen, wie zuerst H. E. Hering[2]) in einer im Jahre 1906 im Centralblatt für Physiologie erschienenen Mittheilung: „Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans“ hervorgehoben hat.

In letzter Zeit haben Rothberger und Winterberg[3]) gezeigt, dass dies bei Hunden besonders bei linksseitiger Acceleransreizung der Fall zu sein pflegt.

Da wir nun im vorliegenden Falle auf eine abnorme Acceleranserregung als Ursache der Tachysystolie hingewiesen werden, erscheint es naheliegend, auch für die Entstehung der Heterotopie eine Acceleranserregung verantwortlich zu machen.

Auf diese Weise könnten wir einen gesteigerten Einfluss der herzbeschleunigenden Nerven und ein Fehlen des frequenzhemmenden Vaguseinflusses für die Vorhoftachysystolie des vorliegenden Falles als pathogenetisch wichtige Momente wahrscheinlich machen.

1) P. Katschkowsky, Das Ueberleben der Hunde nach einer gleichzeitigen doppelten Vagotomie am Halse. Pflüger's Archiv. 1901. Bd. 84. S. 6.

2) H. E. Hering, Einiges über die Ursprungsreize des Säugethierherzens und ihre Beziehung zum Accelerans. Centralbl. f. Physiol. 1905. Bd. 19. No. 5.

3) Rothberger und Winterberg, Die Beziehung der Herznerven zur atrioventriculären Automatie. Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 135. S. 559.



Was Fall II und III anbelangt, so stimmen diese beiden Fälle mit Fall I darin überein, dass Vaguserregung keinen frequenzhemmenden Einfluss auf die Bildung der Ursprungsreize bei gleichzeitig starker Wirkung auf die Ueberleitung zeigt.

Ob im Fall II und III eine Heterotopie der Ursprungsreize bestand, ist nicht zu sagen, immerhin aber möglich.

Der Umstand, dass in Fall II das Intervall a-cb annähernd gleich gross ist wie in der Norm, beweist noch nicht die Nomotopie der Ursprungsreize in diesem Fall; denn es hat nach Hering „für die Grösse des Intervalles A_s-V_s keine grosse Bedeutung, wo sich im rechten Vorhof ausserhalb des Tawara'schen Knotens die Ursprungsreize bilden“[1]).

Es werden bezüglich der Pathogenese der Vorhoftachysystolie in Fall II und III dieselben Erwägungen Platz zu greifen haben, wie wir sie für Fall I durchgeführt haben.

Bemerkungen über den Kammersystolenausfall.

In allen den hier mitgetheilten Fällen kommen als die Genese des Kammersystolenausfalles bedingende Factoren Vorhoftachysystolie und Vaguserregung in Betracht.

Die Betheiligung des Vagus an der Genese des Kammersystolenausfalles geht daraus hervor, dass in Fall I eine Verringerung des Kammersystolenausfalles nach Atropin zu Stande kam.

Unter Digitaliseinfluss steigerte sich in allen drei Fällen der Kammersystolenausfall, eine Thatsache, die wohl wesentlich auf die Vaguscomponente der Digitaliswirkung zu beziehen ist.

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, stimmen die hier mitgetheilten Fälle darin überein, dass bezüglich der Pathogenese des Kammersystolenausfalles eine Combination von Vorhoftachysystolie und Vaguserregung, die hier wie in den früheren Fällen sich wesentlich als elective Wirkung auf die Ueberleitung darstellt, eine Rolle spielt.

Ich verweise bezüglich der Erörterung der Bedeutung der Vorhoftachysystolie und Vaguserregung für die Genese des Kammersystolenausfalles auf die früheren aus der propädeutischen Klinik hervorgegangenen Mittheilungen, in welchen dieser Gegenstand ausführlich besprochen wurde[2]), und möchte mich hier nur auf einige Bemerkungen beschränken bezüglich der Frage, ob ausser den genannten Factoren noch eine unmittel-

1) H. E. Hering, Ueber successive Heterotopie der Ursprungsreize des Herzens und ihre Beziehung zur Heterodromie. Pflüger's Archiv. 1910. Bd. 136. S. 466.

2) H. E. Hering, Die Ueberleitungsstörungen des Säugethierherzens. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 2. S. 75. — J. Rihl, Analyse von fünf Fällen von Ueberleitungstörung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 2. S. 83. — H. E. Hering, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. 1906. S. 153. — J. Rihl, Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94. S. 286. — H. E. Hering, Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu dem specifischen Muskelsystem des Herzens. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. 1910. S. 60.



bare Schädigung des Bündels als ursächliches Moment angenommen werden muss, und bezüglich des Verhaltens der Ueberleitung nach gesteigerter Muskelthätigkeit.

Was die erste Frage anbelangt, so könnte man vielleicht im Falle I zu Gunsten der Annahme einer unmittelbaren Schädigung des Ueberleitungssystems anführen, dass auch nach Atropin sich die Ueberleitung nicht vollständig herstellte; denn selbst zur Zeit des Höhepunktes der Atropinwirkung wurde niemals beobachtet, dass zwei einander unmittelbar folgende Vorhofsystolen Kammersystolen ausgelöst haben.

Hingegen muss jedoch eingewendet werden, dass die verabreichte Atropindosis nicht hinreichte, den Einfluss des Vagus auf das Herz völlig auszuschalten, was daraus hervorgeht, dass auf dem Höhepunkt der Atropinwirkung der Vagusdruck eine deutliche Verstärkung des Kammersystolenausfalles erzielte.

Vielmehr als der eben angeführte Umstand fällt zu Gunsten der Annahme einer unmittelbaren Schädigung des Uebergangsbündels ins Gewicht, dass man im Hinblick auf die postulirte Acceleranserregung dem Vorhandensein eines die Ueberleitung begünstigenden, dem Vaguseinfluss entgegenwirkenden Momentes Rechnung tragen muss. Unter Berücksichtigung dieses letzteren Umstandes könnte man allerdings geneigt sein, den Kammersystolenausfall nicht allein als Folge der Vaguswirkung aufzufassen.

Immerhin muss man im Auge behalten, dass nach unseren experimentellen Erfahrungen schon schwache Vaguserregungen Kammersystolenausfall bedingen können, wenn dieselbe keinen frequenzhemmenden Einfluss haben.

Was das Verhalten des Kammersystolenausfalles nach gesteigerter Muskelthätigkeit anbelangt, so wurden in dieser Hinsicht in Fall I und II Beobachtungen angestellt.

Fall I wurde nur einmal nach sehr gesteigerter Muskelthätigkeit beobachtet. Es zeigte sich, dass nach derselben eine wesentliche Verringerung des Kammersystolenausfalles nicht auftrat; ob die geringe Verbesserung der Ueberleitung unter dem genannten Umstande auf eine Herabsetzung des Erregungszustandes der herzhemmenden Nerven oder auf eine Steigerung des Erregungszustandes der herzbeschleunigenden Nerven oder auf beide Momente zu beziehen ist, ist nicht zu entscheiden; jedenfalls geht hervor, dass in diesem Falle gesteigerte Muskelthätigkeit den Vagustonus, wenn überhaupt, so nur in sehr geringem Maasse beeinflusste.

Im Falle II wurde das Verhalten der Herzthätigkeit nach gesteigerter Muskelthätigkeit mehrmals untersucht. Dieselbe hatte zumeist eine starke Verringerung der Kammersystolenausfälle zur Folge, oft vollständige Beseitigung derselben für längere Zeit.

Eine geringere Ausprägung dieser Wirkung gesteigerter Muskelthätigkeit auf die Ueberleitung wurde beobachtet, wenn die Patientin unter starkem Digitaliseinfluss stand, ein Verhalten, das wohl auf die durch Digitalis bedingte Steigerung des centralen Vagustonus zu beziehen ist.

Auf welchem Wege die erwähnte Verringerung des Kammersystolen-



ausfalles nach gesteigerter Muskelthätigkeit (ob auf dem des Vagus oder dem des Accelerans) zustande kommt, möchte ich auch in diesem Falle dahingestellt sein lassen.

Fall I befand sich zu der Zeit, als die oben registrirte Beobachtung an ihm gemacht wurde, unter Digitaliseinfluss; es liegt nahe, die in diesem Falle beobachtete geringe Beeinflussung der Ueberleitung in Zusammenhang mit diesem Umstande zu bringen.

Bemerkungen über die Beziehung hochgradiger Vorhoftachysystolie mit Kammersystolenausfall und automatischen Kammerschlägen zum Irregularis perpetuus.

Bei Besprechung der im Falle III gewonnenen Curven wurde erwähnt, dass es sich nicht mit Bestimmtheit entscheiden liess, ob zur Zeit der letzten graphischen Aufnahmen eine Vorhoftachysystolie und Kammersystolenausfall, combinirt mit dem Auftreten von automatischen Kammerschlägen, oder ein Irregularis perpetuus vorlag.

Die Schwierigkeit dieser Differentialdiagnose leuchtet sehr ein, wenn man bedenkt, dass sich die Kammer in den beiden zu differenzirenden Fällen bezüglich der Art und Weise, in der sie zur Contraction angeregt wird, unter sehr ähnlichen Bedingungen befindet.

In beiden Fällen gehen der Kammer vom Vorhof sehr frequente Erregungen zu; in beiden Fällen löst nur eine Anzahl von diesen Erregungen eine Kammersystole aus; in beiden Fällen wird die Kammer ausser vom Vorhof noch durch in ihr selbst entstehende Reize zur Contraction veranlasst[1]).

Je höher unter diesen Umständen die Vorhoftachysystolie ist, desto ähnlicher gestalten sich bei derselben die Bedingungen für die Erregung der Kammer denen beim I. p.

Es ist schwer zu erklären, warum in dem vorliegenden Fall während der letzten Zeit unserer Beobachtung eine Steigerung der Vorhoftachysystolie, die während der langen früheren Beobachtungszeit eine sehr constante Frequenz zeigte, und eine Neigung zum Auftreten automatischer Schläge, die früher nicht beobachtet wurde, eingetreten sein soll.

Viel leichter ist es zu verstehen, dass die so lange Zeit hindurch so frequent schlagenden Vorhöfe schliesslich ins Flimmern geriethen.

Wir haben erwähnt, dass für die Pathogenese der Vorhoftachysystolie im Falle III dieselben Erwägungen gelten wie wir sie im Falle I durchgeführt haben. Man hätte also auch hier an eine sehr frequente Bildung heterotoper Reize zu denken. Nach H. E. Hering beruht nun das Flimmern gleichfalls auf heterotoper Reizbildung, insofern als es den höchsten Grad einer vielseitigen Heterotopie darstellt.

Einen bestimmten Anhaltspunkt dafür, warum die bisher auf eine einzige Stelle des Vorhofes beschränkte heterotope Reizbildung nunmehr an mehreren Stellen vor sich gehen soll, kann man kaum anführen.

1) Vergl. H. E. Hering, Das Elektrocardiogramm des Irregularis perpetuus. Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94. S. 185.



Nach experimentellen Erfahrungen tritt Vorhofflimmern im Anschluss an eine Vagusreizung auf. Ob man im Hinblick auf diese Thatsache der dem Auftreten der möglicherweise als I. p. aufzufassenden Unregelmässigkeit vorangehenden Digitalismedication eine Bedeutung beimessen darf, wage ich nicht zu entscheiden, noch viel weniger irgend welche Schlüsse zu ziehen.

Besprechung der einschlägigen Literatur.

Bei Besprechung der einschlägigen Literatur soll auf eine ausführliche Erörterung der die Heterotopie, den Kammersystolenausfall und die elective Vaguswirkung betreffenden Angaben nicht eingegangen werden, da bezüglich des Kammersystolenausfalles und der electiven Vaguswirkung auf frühere, im Verlaufe dieser Arbeit wiederholt citirte, aus Institut und Klinik hervorgegangene Mittheilungen, bezüglich der Heterotopie auf eine soeben erschienene Abhandlung H. E. Hering's „Die nomotope und heterotope Automatie des Herzens" hingewiesen werden kann.

Ich möchte mich hier nur darauf beschränken, einen von A. F. Hertz und Gordon W. Goodhart im 2. Bande des Quarterly Journal of Medicine mitgetheilten Fall[1]) zu besprechen, bei dem nach meiner Auffassung in vollständiger Analogie mit den in dieser Mittheilung erörterten Fällen eine Combination einer hochgradigen Vorhoftachysystolie mit Kammersystolenausfall, sowie eine elective Vaguswirkung auf die Ueberleitung vorliegen dürfte.

Die Autoren fügen ihrer Mittheilung eine Anzahl gleichzeitig aufgenommener Herzstoss- und Venenpulscurven bei. Leider sind nur die zwei ersten Figuren zu einer genaueren Analyse verwendbar; aus den übrigen Figuren kann man wohl nicht mehr entnehmen als die Kammerfrequenz.

Aus der Venenpulscurve entnehmen die Autoren, wohl mit vollem Recht, eine abnorm hohe Vorhoffrequenz. Dieselbe zeigte sich bei jeder graphischen Aufnahme des Venenpulses; die Zeit, während welcher das Verhalten der Herzunregelmässigkeit durch graphische Aufnahmen, die erst in kürzeren, später in längeren Intervallen vorgenommen wurden, controlirt wurde, umfasste 7 Monate.

Die Höhe der Frequenz zeigte wie in unseren Fällen eine sehr grosse Constanz, sie schwankte bloss zwischen 216 und 236.

Atropin und körperliche Bewegung beeinflussten die Vorhoffrequenz nicht im mindesten.

Die Behauptung der Autoren, dass „zu keiner Zeit der Beobachtung eine Association zwischen Vorhof- und Kammerrhythmus bestand", scheint mir nicht genügend erhärtet.

Es ist allerdings richtig, dass in Fig. 2 das Intervall zwischen dem Beginn der Vorhofwelle und dem ihm folgenden Spitzenstoss etwas variirt. Meiner Ansicht nach sind jedoch diese Variationen nicht gross genug, um nicht lediglich dadurch erklärt werden zu können, dass sich der

1) A. F. Hertz und Gordon W. Goodhart, The speed limit of the human heart. Quarterly journ. of med. Vol. 2. p. 213. 6. Jan. 1909.



Beginn der Vorhofwelle nicht genügend scharf feststellen lässt, und lassen sich mit der Annahme eines Kammersystolenausfalles in Einklang bringen.

Von diesem Gesichtspunkte aus gestaltet sich auch die Erklärung der nach Atropin beobachteten starken Beschleunigung der Kammerfrequenz und der im Anschluss an körperliche Anstrengung constatirten geringen Zunahme der Kammerschlagzahl sehr einfach, insofern man sie als Verringerung des Kammersystolenausfalles infolge Nachlass des Vagustonus bei unbeeinflusster Vorhoffrequenz auffassen kann.

Schlusssätze.

Auf Grund der Analyse des Venen- und Arterienpulses wurde in drei Fällen eine hochgradige Vorhoftachysystolie, deren Höhe im ersten Falle etwa 300, im zweiten und dritten Falle etwa 200 betrug, festgestellt.

Das Vorhandensein der Vorhoftachysystolie wurde im ersten Falle noch durch die Aufnahme eines Elektrocardiogramms bestätigt.

In allen drei Fällen wurde das Vorhandensein der Vorhoftachysystolie wochenlang beobachtet; im ersten und zweiten Falle konnte es wahrscheinlich gemacht werden, dass dieselbe Monate lang hindurch bestand.

In allen drei Fällen zeigte die Vorhoftachysystolie eine sehr bemerkenswerthe Constanz der Frequenz.

Im zweiten und dritten Falle liess sich keine motorische Acceleration der Vorhöfe nachweisen; im ersten Falle nur eine äusserst geringfügige.

In allen drei Fällen hatte Vaguserregung keinen frequenzhemmenden Effekt auf den Vorhof.

Im ersten Falle wurde durch Atropinversuche gezeigt, dass die Bildung der Ursprungsreize nicht unter dem Einfluss eines frequenzhemmenden Vagustonus stand.

Im ersten Falle liess sich das Vorhandensein einer Heterotopie der Ursprungsreize schon auf Grund der Analyse des Arterien- und Venenpulses äusserst wahrscheinlich machen, durch die Analyse des Elektrocardiogramms mit Sicherheit feststellen.

Aus dem Verhalten des Venenpulses musste im zweiten und dritten Falle auf das Vorhandensein einer Vorhofasthenie geschlossen werden.

In allen drei Fällen bestanden Ueberleitungsstörungen in Form von Kammersystolenausfällen.

Vagusdruck hatte in allen drei Fällen als einzig nachweisbare Wirkung eine Verstärkung des Kammersystolenausfalles zur Folge.

Bei den im ersten Falle angestellten Atropinversuchen kam es zu einer erheblichen Verringerung des Kammersystolenausfalles, so dass jede zweite Vorhofsystole eine Kammersystole auslöste.

Im Falle I wurde niemals ein vollständiges Schwinden des Kammersystolenausfalles, selbst nicht am Höhepunkt der Atropinwirkung beobachtet.

Im zweiten Falle liess sich bei gesteigerter Muskelthätigkeit eine erhebliche Verringerung des Kammersystolenausfalles nachweisen ohne geringste Veränderung der Vorhoffrequenz.



Digitalis hatte in allen drei Fällen eine Verstärkung des Kammersystolenausfalles zur Folge, ohne den Vorhofrhythmus zu beeinflussen.

Der dritte Fall zeigte am Ende unserer Beobachtung eine Kammerunregelmässigkeit, die vollständig dem Bilde des Irregularis perpetuus entsprach.

Es liess sich zeigen, dass sich das Zustandekommen der Vorhoftachysystolie in den mitgetheilten Fällen als Folge eines gesteigerten Acceleranstonus bei Fehlen des frequenzhemmenden Vaguseinflusses verstehen lässt.

Erklärung der Figuren auf Tafel X—XII.

I = Venenpuls.
- a = Vorhofwelle.
- v_k (c) = Kammerklappen(Carotis)welle.
- v_{s+d} = Kammerstauungswelle.

Cb = Arterienpuls.

H = Herzstoss.

E = Elektrocardiogramm.
- P = Vorhofzacke.
- R u. T = Die beiden Kammerzacken.
- Abl. I = Ableitung von der rechten und linken Hand.
- Abl. II = Ableitung von der rechten Hand und dem linken Fuss.

Die Zeit ist in Fünftelsecunden markirt.

An den Elektrocardiogrammen ist die Dauer des Vagusdruckes durch eine leichte Wellung einer oberhalb der Curve befindlichen Geraden gekennzeichnet.

Fig. 1—17 gehören zu Fall I.
Fig. 18—25 gehören zu Fall II.
Fig. 26—30 gehören zu Fall III.



XXII.

Aus d. Institut f. experim. Pathol. der deutschen Universität in Prag.

Ueber experimentelle Erzeugung von Albuminurie und Hervorrufung von Nephritis bei Tieren auf mechanischem unblutigem Wege.

II. Mittheilung.

Von

Professor Dr. **Rudolf Fischl.**

(Mit 2 Abbildungen und 5 Curven im Text.)

Ich habe vor mehr als Jahresfrist in dieser Zeitschrift (7. Band, 1909) über eine Reihe von Versuchen berichtet, welche zu dem Zwecke unternommen worden waren, um das Wesen der sogenannten „lordotischen Dispositionsalbuminurie" im Tierexperiment zu studiren. Der grosse Umfang und die relative Schwierigkeit der Aufgabe nötigten mich, dieselbe etappenweise zu erledigen, und habe ich bereits in meiner ersten Publication weitere Experimente in Aussicht gestellt, welche die noch bestehenden und mir wohl bewussten Lücken der Arbeit ausfüllen sollten.

Auch bei der meinem Vortrage über diesen Gegenstand in der wissenschaftlichen Gesellschaft deutscher Aerzte in Böhmen folgenden Discussion hatten sich verschiedene Anregungen ergeben, denen ich bei den weiteren Versuchen Rechnung zu tragen bemüht war, und so sind es denn eine Reihe theils geplanter, theils neu hinzugekommener Gesichtspunkte, die in den folgenden Zeilen ihre Erledigung finden sollen, mit welcher ich die Arbeit zu einem wenigstens vorläufigen Abschlusse gebracht zu haben hoffe.

Ebenso wie früher hat sich auch diesmal der Assistent des experimentell-pathologischen Institutes, Herrn Privatdozent Dr. Julius Rihl als ein ebenso geschickter wie hilfsbereiter Mitarbeiter bewährt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Bezüglich der Literatur verweise ich auf die in meiner ersten Mittheilung enthaltenen genauen Angaben, betreffs der Ergebnisse der früheren Arbeit auf die dem Schlusse derselben angefügten Folgerungen.

Zunächst galt es, den Nachweis zu führen, ob die bei Kaninchen erhaltenen Resultate auch bei anderen Thierarten zu constatiren seien, zumal in der bereits erwähnten Discussion einzelne Redner diese Species als besonders empfindlich und zu spontaner Albuminurie neigend bezeichnet hatten.

Versuche mit Lordosirung an Hunden.

Ich habe diese Experimente im Ganzen an drei Thieren durchgeführt, da der eindeutige Ausfall derselben einerseits, die bei Hunden sich bietenden Schwierigkeiten anderseits eine öftere Wiederholung als nicht gerade nothwendig erscheinen liessen. Man muss begreiflicher Weise in Narkose arbeiten, die gewöhnlich mit Chloroform eingeleitet und mit Aether fortgesetzt wurde, was die Beurtheilung der Resultate erschwert. Ferner gestaltet sich auch der Katheterismus durchaus nicht einfach. Beim männlichen Thiere, dessen Rute parallel der Bauchhaut verläuft und an diese ziemlich straff angeheftet ist, erfolgt der Uebergang der Pars cavernosa in die Pars membranacea urethrae unter einem sehr scharfen Winkel, der sich bei Einführung des Katheters, auch wenn man ein festes Instrument mit kurzer Krümmung wählt, nur schwer überwinden lässt, wobei es nicht ohne Verletzung der Harnröhrenschleimhaut abgeht, die Blutung und dementsprechend auch Eiweissbeimengung zum Harn verursacht, welche man gerade bei solchen Experimenten gern vermeidet. Eie elastisches Intrument ist überhaupt nicht in die Blase zu bringen.

Bei weiblichen Thieren, die in Folge dieses störenden Umstandes ausschlieslich zur Verwendung kamen, erscheint die Harnröhrenmündung durch die am Rande verwachsenen kleinen Labien vollständig verdeckt, und ist so unzugänglich, dass man, um zu ihr zu gelangen, die Trennung dieser Commissur mit nachfolgender Vernähung der Wundränder vornehmen muss, eine nicht gerade schwierige aber immerhin den Vorgang complicirende und verzögernde Operation, die dem eigentlichen Versuche um etwa acht Tage vorausgehen muss, um eine halbwegs verheilte Wundfläche zu erzielen.

Die Lordosirung wurde in der gewöhnlichen Weise durch Unterschieben eines Rollkissens durchgeführt und bei zwei Thieren eine halbe, bei dem dritten drei Viertelstunden lang belassen. Das Ergebnis war, wie schon erwähnt, in allen drei Versuchen ein positives, indem es stets in dem zu Beginn eiweissfreien Harn zum Auftreten von Eiweiss kam, wobei sowohl Essigsäure- als Ferrocyankalifällung auftrat; die erhaltenen Resultate differirten nur insofern, als bei zwei Thieren auch Formelemente, und zwar Leukocyten, Epithelien der oberen Harnwege und Cylinder verschiedener Art, im Harn erschienen, während das dritte nur Albuminurie zeigte.

Es ist somit, wie dies übrigens auch aus den Erfahrungen anderer Beobachter hervorgeht, nicht berechtigt, Kaninchen eine besondere Empfindlichkeit zuzusprechen, und ich kann die in der Literatur vorliegenden Mittheilungen nur bestätigen und dahin ergänzen, dass Hunde auf mechanische Eingriffe unblutiger Natur nicht nur mit Albuminurie reagiren, sondern im Anschlusse an solche auch oft weisse Blutkörperchen, Epithelien der oberen Harnwege und Cylinder verschiedener Kategorie mit dem Harn ausscheiden.

Der intensive Einfluss der Lordosirung auf den Beckenboden liess sich daraus erschliessen, dass der nach Beendigung der Lordose an dem



bereits halb erwachten Thiere ausgeführte Katheterismus in zwei Fällen zu heftigem Tenesmus führte.

Ergebnisse der Nierenpalpation bei Kaninchen.

Ich habe bereits in meiner ersten Publication auf die von verschiedenen Seiten gemachte Beobachtung hingewiesen, dass beim Menschen die zu diagnostischen Zwecken vorgenommene Palpation der Nieren sehr oft zu Albuminurie und Ausscheidung renaler Formelemente führt. Seelig konnte auf diese Weise bei Kaninchen Eiweissausscheidung, sowie Secretion von Epithelien und Erythrocyten hervorrufen und fand in den nach Tödtung der Thiere herausgenommenen und nach der Posner'schen Kochmethode behandelten Nieren Lymphstauung im Bereiche der Rinde sowie hie und da Eiweissanhäufung im Bowman'schen Kapselraume, während J. Cohn bei seinen analogen Versuchen zu negativem Ergebniss gelangte.

Es lag nun nahe, auch diese Angaben nachzuprüfen und eventuell zu ergänzen, was in einer grösseren Zahl von Experimenten geschehen ist, von welchen ich hier nur zwei ausführlicher schildern möchte, um an der Hand derselben zu zeigen, einen wie schweren Eingriff selbst eine zarte und nur wenige Minuten lang durchgeführte Palpation der Niere darstellt, was, meines Erachtens, auch für die klinische Anwendung dieses Verfahrens gelten dürfte.

Versuch vom 5. 10. 1909: Bei einem erwachsenen bisher unbenützten und bei Trockenfutter gehaltenen Thiere, dessen Harn zu Beginn des Experimentes weder Eiweiss enthält, noch einen mikroskopischen Befund liefert, wird durch eine Minute die linke Niere zart massirt. Der unmittelbar darnach mit dem Katheter entnommene spärliche Harn giebt leichte Essigsäurotrübung, die auf Ferrocankalizusatz deutlich zunimmt und enthält mikroskopisch ziemlich viele Erythrocyten, zum Teil in Stechapfelform, spärliche Leukocyten, Epithelien der Blase und solche der oberen Harnwege. Der nach einer halben Stunde neuerdings vorgenommene Katheterismus fördert keinen Urin zu Tage.

Bei der am nächsten und übernächsten Tage versuchten Einführung des Katheters gelingt es nicht, in die Blase zu kommen, und das Instrument enthält nur in seinem einen Lumen Tropfen dickliche milchig getrübte Flüssigkeit, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als aus leukocytenartigen Zellen bestehend erweist.

Das Thier wird nun mit Chloroform getödtet und secirt; dabei zeigt sich, dass die Blase stark dilatirt ist und ziemlich viel relativ klaren Urin enthält. Die Ursache der Erschwerung des Katheterismus war eine Klappenbildung am Blasenhals, und weiterhin liess sich auch eine weite Communication der Urethra mit den Samenblasen nachweisen, deren Inhalt die oben beschriebene milchig-trübe Flüssigkeit bildete.

Der direct der Blase entnommene Harn giebt deutliche Essigsäure- und Ferrocyankalifällung und enthält mikroskopisch, ausser vielen weissen Blutkörperchen, die vielleicht zum Theil aus den Samenblasen stammen, relativ spärliche Epithelien der oberen Harnwege und Erythrocyten.

Wenn wir also von der anatomischen Abweichung abstrahiren, welche den Katheterismus in diesem Falle erschwerte, so konnten wir uns dendoch überzeugen, dass ein relativ zarter und kurzdauernder Eingriff bei dem vorher vollkommen normalen Thiere neben den sofortigen Folgen des Nierentrauma auch länger dauernde hinterliess, die sich in tagelang



anhaltender Albuminurie und Abscheidung renaler Formelemente manifestirten.

In noch viel intensiverer Weise äusserten sich die Consequenzen der beiderseitigen Nierenpalpation, wie aus dem folgenden Versuche hervorgeht:

Versuch vom 18. 10. 1909: Ausgewachsenes noch unbenütztes Thier, Palpation der linken Niere durch zwei Minuten. In dem vorher vollkommen normalen Harn nach Verdünnung mit neun Teilen Aqua dest. reichliche Essigsäurefällung, die auf Ferrocyankalizusatz deutlich zunimmt; im mikroskopischen Präparat reichlich Erythrocyten, einzelne Leukocyten, viel Blasenepithel, noch mehr Epithelien der oberen Harnwege, darunter geschwänzte Zellen mit basalem Bürstenbesatz.

Der am 21. 10. wiederholte Katheterismus liefert 6 ccm leicht trüben Harn mit deutlicher Essigsäure-Ferrocyankalifällung, in welchem mikroskopisch zahlreiche rothe Blutkörperchen, spärliche Leukocyten sowie einzelne Epithelien der Blase und oberen Harnwege nachzuweisen sind, welch letztere sämmtlich gelblich verfärbt und fein granulirt erscheinen.

Es wird nunmehr auch die Palpation der rechten Niere durch zwei Minuten vorgenommen, nach der mittels Katheter stark blutig tingirter Harn gewonnen wird, der reichlich Eiweiss enthält und mikroskopisch nebst dem früheren Befunde massenhaft Erythrocyten zeigt.

Es bietet also auch dieser Versuch den Beweis dafür, wie intensive und langandauernde Folgen die Nierenpalpation zurücklässt, und ich erinnere an dieser Stelle an die Mittheilung von Orth, welcher durch wiederholte Vornahme dieses Eingriffes bei Kaninchen typische Schrumpfniere hervorrufen konnte.

Die Nieren des zweimal und an diesen beiden Organen palpirten Thieres wurden nach Tödtung desselben herausgenommen und boten bei der makroskopischen Betrachtung keine auffallende Veränderung dar; über das Ergebniss der histologischen Untersuchung berichte ich weiter unten im Zusammenhange mit den sonstigen mikroskopischen Nierenbefunden.

Ich kann mich also auf Grund der eigenen Versuche dieser Kategorie bedingungslos den Angaben von Seelig anschliessen und dieselben dahin ergänzen, dass auch Leukocyten zur Ausscheidung kommen, sowie dass die Reparation der Nieren nach dem Eingriff längere Zeit in Anspruch nimmt, ja dass intensiverer Druck und Palpation beider Organe zu dauernder Schädigung derselben führen kann.

Versuche mit Lordosirung in Aethernarkose.

Um die rein mechanische Wirkung der Lordose zu studiren und die in der vorigen Mittheilung geschilderten starken Reizerscheinungen von Seiten des Beckenbodens und der Genitalorgane auszuschalten, wurde eine Reihe von Versuchen in tiefer Aethernarkose angestellt. Von den acht Experimenten dieser Kategorie sind sechs positiv und zwei negativ ausgefallen, also ein Verhältniss, das sich gegenüber dem Resultat bei nicht narkotisirten Tieren (75 gegen 70 pCt.) ziemlich unverändert erweist. Auch sonst war eine Differenz in den Ergebnissen kaum zu constatiren; in allen positiven Fällen wurden beiderlei Eiweissarten ausge-



schieden, und der Sedimentbefund unterschied sich kaum von dem bei nicht narkosirten Thieren erhobenen, sodass ich mich wohl dahin äussern kann, dass es die rein mechanische Wirkung der Lordose ist, welche die Erscheinungen von Seiten der Nieren hervorruft und die nebenhergehenden Reizsymptome von Seiten des Beckenbodens und der Genitalorgane den Effect des Eingriffs nicht wesentlich beeinflussen.

Versuche mit Blutdruckherabsetzung durch Chloralhydrat.

Dieselben wurden zu dem Zwecke unternommen, um zu sehen, ob ein den Blutdruck stark herabsetzendes Mittel, wie Chloralhydrat, den Eintritt der Albuminurie begünstigt. Die beiden in diese Gruppe gehörigen Experimente fielen so verschieden aus, dass sie einen sicheren Schluss in dieser Richtung nicht gestatten. Ich führe sie in ihrem detaillirten Verlaufe an:

Versuch vom 21. 12. 1909: Noch unbenütztes 2890 g schweres Kaninchen (bei Hafer, Heu, Wasser) wird nach Freilegung der linken V. jugularis und der rechten Carotis und Einführung der Canüle einer Pravazspritze in die Vene katheterisirt, wobei 2 ccm salzig-trüben Harns entleert werden, der keine Eiweissfällung gibt und mikroskopisch nur amorphe Harnsäure enthält. Der elastische Katheter bleibt in der Blase liegen und wird mit einer Klemme verschlossen.

Um 11 Uhr 30 Minuten wird bei einem Blutdruck von 125 mm ein halbes Gramm Chloralhydrat injicirt; der am Kymographion verzeichnete Blutdruck sinkt langsam auf 80 mm. Um 11 Uhr 33 Minuten Entleerung von 1 ccm salzig-trübem Urin, welcher mikroskopisch ausser amorpher Harnsäure vereinzelte Blasenepithelien enthält und nach Verdünnung mit 2 Theilen Aqua dest. leichte Essigsäuretrübung giebt, die auf Ferrocyankalizusatz etwas zunimmt.

Der auf der bisherigen Höhe (von 80 mm) gebliebene Blutdruck sinkt nach der um 11 Uhr 40 Minuten vorgenommenen neuerlichen Injection von 0,5 Chloralhydrat auf 54 mm und steigt dann langsam auf 60 mm. Um 11 Uhr 45 Minuten Entleerung von etwa 1 ccm leicht rötlich tingirtem trübem Harn, dessen Eiweissgehalt dem der vorigen Probe gleicht, und in welchem mikroskopisch zahlreiche Erythrocyten, einzelne Leukocyten, Blasenepithelien und solche der oberen Harnwege enthalten sind.

12 Uhr neuerliche Harnentnahme, die etwa 1 ccm deutlich blutig tingirten Urin liefert, in welchem sich starke Essigsäurefällung findet, die auf Ferrocyankali noch steigt, während im Präparat viele rothe, vereinzelte weisse Blutkörperchen, spärliche Epithelien der Blase und oberen Harnwege sowie einige granulirte und epitheliale Cylinder zu sehen sind.

12 Uhr 15 Minuten neuerliche Urinentnahme, die 1 ccm stark blutig tingirten Harn liefert, welcher noch mehr Eiweiss (beiderlei Fällung) enthält und mikroskopisch einen von dem früheren nur insofern abweichenden Befund bietet, als die Erythrocyten noch zahlreicher sind und stellenweise zu kleinen Gruppen angeordnet erscheinen.

Ich glaube auf Grund meiner früheren Erfahrungen nicht fehl zu gehen, wenn ich die Albuminurie als die Folge der Aufspannung des besonders empfindlichen Thieres ansehe und das Auftreten der rothen Blutkörperchen im Harn und ihre stetige Zunahme auf den Verweilkatheter beziehe.

Versuch vom 23. 12. 1909: Noch unbenütztes 2870 g schweres Kaninchen (Hafer, Heu, Wasser) Präparation der linken Carotis und Katheterismuss.



11 Uhr 39 Minuten Entnahme von 3,5 ccm stark salzig-trübem Harn, der kein Eiweiss und mikroskopisch nur amorphe Harnsäure enthält. Der Kathetor bleibt liegen und wird abgeklemmt.

11 Uhr 53 Minuten bis 11 Uhr 55 Minuten langsame intraperitonale Injection von 0,15 g Chloralhydrat. Der Blutdruck sinkt innerhalb 10 Secunden vom ursprünglichen Stande von 140 mm auf 70 mm und steigt allmählich wieder auf 120 mm.

11 Uhr 57 Minuten Entnahme von 3 ccm Harn, der salzig-getrübt erscheint, jedoch weder Eiweiss noch mikroskopisch Formelemente enthält.

Die gleichen negativen Ergebnisse lieferten die um 12 Uhr 5 Minuten, 12 Uhr 15 Minuten und 12 Uhr 30 Minuten entnommenen Harnproben.

12 Uhr 37 Minuten neuerliche Injection von 0,2 g Chloralhydrat in die Bauchhöhle; der Blutdruck fällt innerhalb 28 Secunden auf 60 mm und stellt sich langsam auf 134 mm ein.

12 Uhr 44 Minuten Entnahme von 1 ccm Harn, der mikroskopisch den gleichen Befund liefert und mit Essigsäure leichte Fällung giebt, die auf Ferrocyankali etwas zunimmt.

12 Uhr 45 Minuten bis 1 Uhr Lordosirung, dann neuerliche Urinentnahme, die 1 ccm Harn liefert, der deutlich mehr Eiweiss (beide Fällungen) enthält und im mikroskopischen Präparat neben reichlicher Harnsäure vereinzelte Blasenepithelien zeigt.

Ich glaube nicht, dass wir auf Grund dieser beiden Versuche berechtigt sind, einen besonderen Einfluss der künstlichen Herabsetzung des Blutdruckes auf das Zustandekommen und den Grad der Albuminurie anzunehmen.

Beobachtung des zeitlichen Ablaufes der Folgen mehrmaliger Lordosirung.

Wenn ich auch schon in der ersten Mittheilung diesem Moment eine gewisse Aufmerksamkeit geschenkt hatte, so war dies doch nicht in systematischer Weise geschehen und wurde deshalb nunmehr methodisch verfolgt.

Im Ganzen geschah dies an vier Thieren, welche zwei- bis viermal lordosirt wurden, was bei zwei derselben zu schwerer Nephritis führte, der das eine Kaninchen spontan erlag, während das andere in schwer krankem Zustande mittels Chloroform getödtet wurde; die beiden anderen Thiere boten bei den wiederholten Untersuchungen neben starker Albuminurie den mikroskopischen Befund einer acuten Nephritis, doch klang derselbe allmählich ab, und die Thiere konnten mit normalem Verhalten des Urins und in gutem Zustande aus der Beobachtung entlassen werden. Ich will zum Vergleiche das letal abgelaufene und ein in Heilung übergegangenes Experiment hier in seinem hauptsächlichen Verlaufe beschreiben:

Versuch vom 14. 10. 1909. Erwachsenes noch unbenütztes Kaninchen liefert beim Katheterismus 3 ccm stark salzig-trüben Harn, der kein Eiweiss enthält und mikroskopisch nur Harnsäure zeigt.

Halbstündige Lordosirung mit 9 cm hohem Rollkissen, nach deren Beendigung 1 ccm stark trüben Urins gewonnen wird, der deutliche Essigsäurefällung zeigt, die auf Ferrocyankali noch zunimmt und mikroskopisch ausser Harnsäure einzelne Leukocyten sowie etwas reichlicher Epithelien der Blase und der oberen Harnwege enthält.

Der am 16. 10. vorgenommene Katheterismus liefert 3 ccm salzig-trüben Harn



mit deutlichem Essigsäure- und Ferrocyankaliniederschlag, sowie im Präparat neben viel amorpher Harnsäure spärliche Blasenepithelien und einzelne Leukocyten. Neuerliche halbstündige Lordosirung, nach welcher im vierfach verdünnten Harn deutliche wolkige Trübung auf Essigsäurezusatz auftritt, die nach Ferrocyankali noch zunimmt, während mikroskopisch neben Harnsäure spärliche Blasenepithelien und einzelne Leukocyten zu sehen sind.

Neuerliche halbstündige Lordosirung, nach der kein Urin erhältlich ist.

21. 10. Thier auffallend still, abgemagert (gegen die letzte Wägung ein Manko von 300 g), Fell struppig, geringe Fresslust; der Katheterismus liefert 15 ccm stark trüben Urin, welcher reichlich Eiweiss (beiderlei Fällung) und mikroskopisch neben amorpher Harnsäure sehr zahlreiche rothe, spärliche weisse Blutkörperchen sowie einzelne Epithelien der oberen Harnwege enthält, welch letztere sämmtlich gelblich verfärbt und granulirt erscheinen.

Am 23. 10. wird das Thier todt im Käfig gefunden. Die Section ergiebt in der Bauchhöhle etwas freie Flüssigkeit, das Peritoneum ist blass, die Därme erscheinen nur leicht ausgedehnt, im Dickdarm breiiger braungelber Inhalt, im Enddarm trockene Kothbröckel, Darmschleimhaut allenthalben blass. Das Herz nicht vergrössert, die Lunge überall lufthaltig, im rechten Unterlappen kleine hämorrhagische Partien. Die Nieren vergrössert, ihre Oberfläche dunkel, das Gewebe am Durchschnitt etwas durchfeuchtet, die Rinde verbreitert, dunkel gestreift, die Marksubstanz hortensiafarben. (Das Ergebniss der histologischen Untersuchung siehe weiter unten.)

Wir hatten es also in diesem Falle mit einem besonders empfindlichen Thiere zu thun, bei dem bereits eine zweimalige Lordosirung von halbstündiger Dauer und mittlerer Intensität genügt hatte, um eine letal abgelaufene Nephritis zu erzeugen.

Versuch vom 16. 10. 1909. Ein erwachsenes noch unbenütztes kräftiges Thier (Hafer-Heu-Wasser) liefert beim Katheterismus 3 ccm Harn, der eiweissfrei ist und mikroskopisch nur amorphe Harnsäure enthält.

Lordosirung für eine halbe Stunde; darnach einige Tropfen trüben Urins, in welchem Essigsäure leichten wolkigen Niederschlag erzeugt, der auf Ferrocyankali zunimmt, während im mikroskopischen Bilde massenhaft Zellen zu sehen sind und zwar sehr viele Blasenepithelien, einzeln sowie in Verbänden, Epithelien der oberen Harnwege, theils solitär, theils in Gruppen oder in cylinderartigen Ketten, kurze granulirte und hyaline Cylinder, während Erythro- und Leukocyten fehlen.

Bei der am 18. 10. vorgenommenen Nachschau entleert der Katheterismus 80 ccm gelbbraunen leicht trüben Harns, der nur noch geringe Eiweisstrübung (für beide Reagentien) liefert und mikroskopisch nur etwas Harnsäure enthält.

Neuerliche Lordosirung durch 42 Minuten, nach welcher sich nur wenige Tropfen trüben Urins gewinnen lassen, der nach sechsfacher Verdünnung mit Aqua dest. starke Essigsäurefällung zeigt, die auf Ferrocyankali etwas zunimmt, und unter dem Mikroskop ziemlich viele Leukocyten, einzeln, in kleinen und grösseren Gruppen, weniger Epithelien der oberen Harnwege, einzelne Blasenepithelien, jedoch keine Cylinder aufweist.

Der am Abend desselben Tages vorgenommene nochmalige Katheterismus erweist noch immer hohen Eiweissgehalt und mikroskopisch viel Erythrocyten, weniger Leukocyten, Epithelien der Blase und oberen Harnwege und Cylindroide.

21. 10. Das Thier hat abgenommen (um 200 g) und macht einen entschieden kranken Eindruck. Der Katheterismus liefert 5 ccm trüben Harns, welcher mässige Mengen Eiweiss und mikroskopisch spärliche Leukocyten und etwas reichlichere Epithelien der oberen Harnwege enthält, welch letztere gelblich verfärbt und granulirt erscheinen.



Neuerliche Lordosirung durch 40 Minuten, darnach 3 ccm trüben Harns, der hohen Eiweissgehalt und mikroskopisch mässig viele Epithelien der oberen Harnwege, die sämmtlich gelb gefärbt und granulirt erscheinen, sowie vereinzelte Leukocyten zeigt.

26. 10. Das Thier hat noch weiter abgenommen, der Katheterismus gibt 6 ccm leicht trüben Harn, der nur noch Spuren von Eiweiss (beiderlei Fällung) und spärliche gelb gefärbte und granulirte Epithelien der oberen Harnwege, sowie vereinzelte Leukocyten zeigt.

Bei der am 29. 10. wiederholten Nachschau macht das Kaninchen einen vollkommen frischen Eindruck und liefert einen ganz normalen Urin, so dass es aus der Beobachtung entlassen wird.

Hier hatte also eine dreimal wiederholte Lordosirung, die jedes Mal länger ausgedehnt worden war, wohl schwere Erscheinungen von Seiten der Nieren und eine intensive Beeinträchtigung des Gesammtbefindens hervorgerufen, doch waren diese Symptome nach längerer Dauer wieder restlos geschwunden.

In ganz analoger Weise verhielten sich, wie ich schon erwähnt habe, die beiden anderen Versuche dieser Kategorie, von denen der eine zu schwerer Erkrankung führte, auf deren Höhe das Thier getödtet wurde (den histologischen Nierenbefund siehe weiter unten), während das andere sich langsam erholte.

Es gelingt somit durch wiederholte Lordosirung von mittlerer Dauer bei den meisten Thieren Erscheinungen einer acuten Nephritis hervorzurufen, die in einem Theil der Fälle hämorrhagischen Charakter darbietet und zu Degeneration der Zellen führt. Die Schwere der so erzeugten Erkrankung lässt sich aus den intensiven Symptomen intra vitam und dem häufigen letalen Ausgang schliessen.

Bestimmung des Blutdruckes in verschiedenen Positionen.

In Ergänzung der bereits in der ersten Publication mitgetheilten Blutdruckbestimmungen nach Lordosirung und Entlordosirung, welche mit dem gleichen Ergebniss, nämlich brüskem Anstieg nach dem Eingriff, folgenden höheren und langsam abklingenden Werthen und raschem Abfall nach Lösung der Lordose, bei zwei Thieren wiederholt wurden, habe ich auch Bestimmungen bei aufrechtgestellten Thieren, Kopf oben und unten, gemacht, die in der Weise vorgenommen wurden, dass das Spannbrett an einem um eine horizontale Achse drehbaren Tische angeschraubt wurde (einer ganz ähnlichen Versuchsanordnung bediente sich Hill bei seinen Arbeiten zur Bestimmung des Einflusses der Schwerkraft auf den Blutdruck, Journal of Physiology. Bd. 18. H. 1/2 und Bd. 21. H. 4/5), den der Institutsmechaniker Herr Waraus nach unseren Angaben hergestellt hat. Der gleiche Tisch diente auch später zu den onkometrischen Versuchen und ist weiter unten abgebildet.

Das Ergebniss war ein solches, dass bei Lagerung des Thieres mit dem Kopf nach unten eine Blutdrucksenkung um 20 bis 30 mm eintrat, während bei der umgekehrten Position der Blutdruck stieg. Bemerkenswerth war nur der Umstand, dass die Senkung im ersteren Falle eine viel geringere war als die Steigerung im zweiten, die fast doppelt so hoch ausfiel. Das Ergebniss gestaltete sich bei den beiden in dieser

Weise angeordneten Versuchen vollkommen analog und deutet, wie ja auch andere Experimente, darauf hin, dass der arterielle Blutdruck auf das Zustandekommen der Albuminurie und der sonstigen Erscheinungen der Nierenreizung keinen besonderen Einfluss übt.

Histologische Nierenbefunde.

Die durch eine Minute palpirte Niere zeigte in den histologischen Präparaten eine ganz colossale venöse Hyperämie, die in den feinsten Venenzweigen der Rinde begann und sich bis in die grossen Hilusvenen fortsetzte. Auch die Stellulae Verheinii erschienen stark mit Blut überfüllt, und in ihrer Umgebung, sowie an zahlreichen Stellen am Uebergang der Rinde in die Marksubstanz zeigten sich kleine Blutaustritte in das Gewebe. Zu eigentlichen Entzündungserscheinungen war es noch nicht gekommen, und auch an den spezifischen Nierenelementen liessen sich keine Veränderungen nachweisen. Immerhin zeigt aber schon dieser Befund, einen wie tiefgehenden Eingriff die kurzdauernde und zarte Nierenpalpation darstellt, deren Wiederholung oder längere Durchführung, meiner festen Ueberzeugung nach, zu schweren und irreparablen Schädigungen des Organs führen muss.

Die Niere des spontan unter den Erscheinungen von Nephritis eingegangenen Kaninchens bot folgenden histologischen Befund: sehr starke Hyperämie, zahlreiche kleinere und grössere Blutungen in Mark und Rinde, erstere zwischen den oder im Lumen der Harnkanälchen, letztere theils in den Kapselräumen und ihrer Umgebung, theils zwischen den Tubuli contorti. Die Marksubstanz zeigt beginnende kleinzellige Infiltration, die Rinde einzelne kleine Herde von Rundzellen. An den gewundenen Harnkanälchen sieht man vielfach Quellung, Vacuolisirung und partielle Abstossung des Epithels in das Lumen; die Zellkerne erscheinen stellenweise verwaschen, andere sind gebläht, ein Theil vollkommen geschwunden. Also das typische Bild der acuten hämorrhagischen Nephritis.

Die Niere des auf der Höhe der Erkrankung getödteten Kaninchens bietet einen geringeren Grad von Hyperämie dar; Blutungen sind relativ selten und klein. In der Rinde besteht herdweise kleinzellige Infiltration, im Bereiche der Marksubstanz starke interstitielle Wucherung, welche die Harnkanälchen auseinanderdrängt. Die Epithelien der Tubuli contorti zeigen die gleiche trübe Schwellung und partielle Zellabstossung wie im vorigen Falle, nur in entschieden geringerem Grade. Hier hatte offenbar die längere Dauer des Prozesses denselben in ein vorgeschritteneres Stadium geführt, das wohl, bei weiterer Beobachtung, den Ausgang in Schrumpfniere genommen hätte.

Wenn wir diese Befunde mit den in der ersten Publication mitgetheilten zusammenhalten, so können wir es als eine geradezu gesetzmässige Erscheinung bezeichnen, dass nach wiederholter Lordosirung bei den Thieren eine acute hämorrhagische Nephritis auftritt, die bei widerstandsfähigeren Individuen nach kürzerer oder längerer Dauer ausheilen kann, unter Umständen jedoch, wie besonderer Empfindlichkeit, öfterer Wiederholung des mechanisches Eingriffes, längerer Dauer oder grösserer Intensität desselben, zu einer letal ausgehenden Erkrankung führt. Ja

ich halte bei geeigneten Objekten und entsprechender Versuchsanordnung auch den Ausgang in Schrumpfniere für sehr plausibel, und möchte an dieser Stelle nochmals an die bezüglichen Ergebnisse von Orth erinnern.

Onkometrische Versuche.

Während die bisherigen Experimente eigentlich nur eine Ergänzung und Erweiterung der früheren bildeten, wurde die jetzt folgende Kategorie zu dem Zwecke angestellt, um in das Wesen der Bedingungen, unter denen die verschiedenen als wirksam erkannten mechanischen Eingriffe Albuminurie erzeugen, Einblick zu gewinnen.

Ich hatte schon in den Schlusssätzen der ersten Mittheilung mich dahin geäussert, dass ich in einer Stromverlangsamung im Nierengebiete den gemeinsamen Grund der Eiweisssecretion vermuthe und darauf zielende Versuche in Aussicht gestellt.

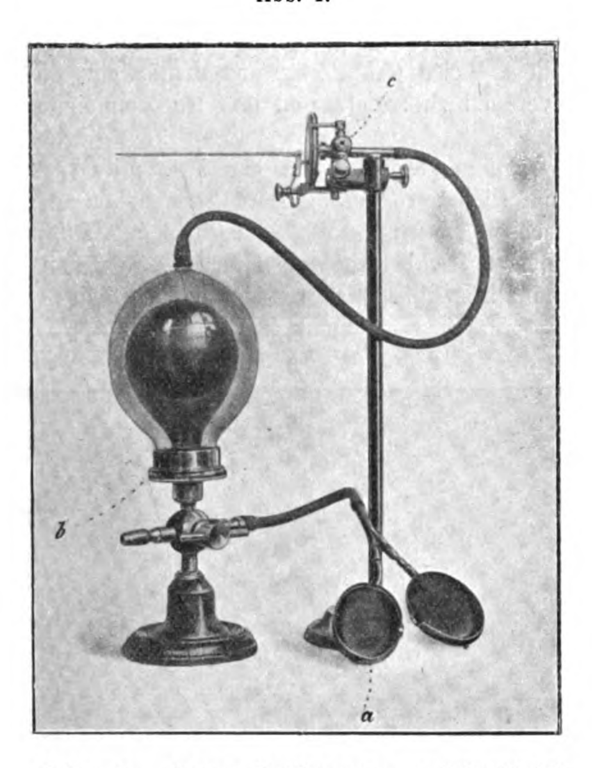
Die Aufgabe war also klar vorgezeichnet, doch ihrer Ausführung stellten sich grosse Schwierigkeiten entgegen. Die Methoden der direkten Messung der Stromgeschwindigkeit, durch Einbinden der Stromuhr oder unter Benützung des von O. Frank angegebenen Verfahrens u. dgl., mussten ausgeschlossen werden, da einerseits die Kleinheit der in Betracht kommenden Gefässe, andererseits der Umstand, dass mit den Thieren in einer Weise manipulirt werden musste, die ein sicheres Funktioniren einer derartigen Versuchsanordnung ausschloss, dies unmöglich machten. So blieb also nur der indirekte Weg durch Bestimmung der Volumschwankungen des Organs mittels Onkometer, der auch betreten wurde, zumal ja auch er die Entscheidung ermöglichte.

Ich ging in der Weise vor, dass ich die linke Niere des Thieres extraperitoneal präparirte, was nach erlangter Uebung auch immer gelang. Man bringt zu diesem Zwecke das Kaninchen am Spannbrett in die rechte Seitenlage, macht einen ausgiebigen Längsschnitt etwa einen bis anderthalb Querfinger vor der Wirbelsäule, trennt die oberflächlichen Gewebslagen und geht zwischen dem vorderen Rande der langen Rückenstrecker und dem hinteren Rande der Bauchwandmusculatur stumpf in die Tiefe, wo einem schon die Niere entgegenschimmert, welche vorsichtig aus ihrem Peritonealüberzug herausgehoben und im Bereiche des Hilus ordentlich freigemacht wird, um bei ihrer Einlegung in das Onkometer jede Zerrung thunlichst zu verhindern, die sowohl durch Gefässabknickungen das Resultat der graphischen Aufnahme trüben, als auch durch Zerreissung des Bauchfells einen sehr störenden Vorfall der Därme zur Folge haben kann.

Dann wird das Onkometer angelegt, dessen Innenfläche mit zwei dünnen Gummisäckchen ausgekleidet ist, die, je nach dem Uebertragungssystem, mit Flüssigkeit oder Luft gefüllt werden (s. Abb. 1). Nachdem man sich von der guten Lage der Niere überzeugt hat, wobei namentlich darauf zu achten ist, dass weder die Gefässe noch der Ureter gezerrt werden, sichert man das Instrument durch Anlegen des Bügels. Wir haben es auf verschiedene Weise versucht, das Onkometer in seiner Lage zu fixiren, durch eine um dasselbe gelegte feste Klammer, durch Annähen an die Bauchmuskeln mittels an seiner Peripherie angebrachter

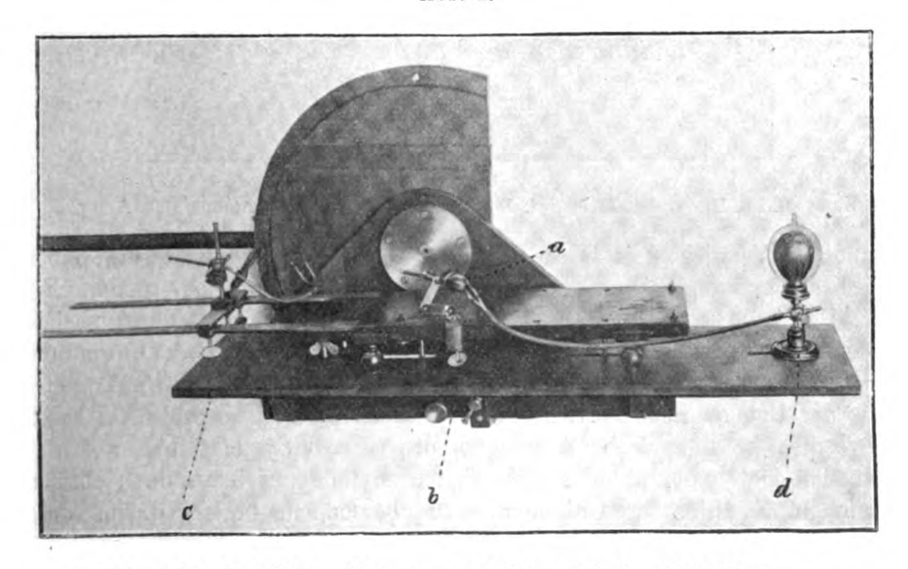


Abb. 1.



a Onkometer, *b* Gummiballhemmung, *c* Schreibhebel.

Abb. 2.

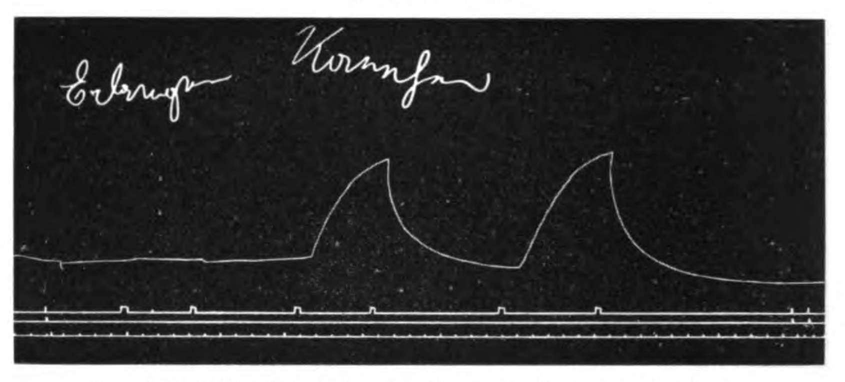


a Onkometer, *b* stellbare Klammer, *c* drehbarer Tisch, *d* Luftübertragung.

Oesen u. dergl., doch gaben alle diese Methoden keine guten Resultate, so dass wir schliesslich zu einer Schraube griffen, die einen gegliederten stellbaren Arm trug, an dessen freiem Ende der Verschlussbügel befestigt wurde. Auf diese Weise (Abb. 2) war es möglich, die Position des Instrumentes eventuell zu ändern und ihm trotzdem genügende Stabilität zu sichern.

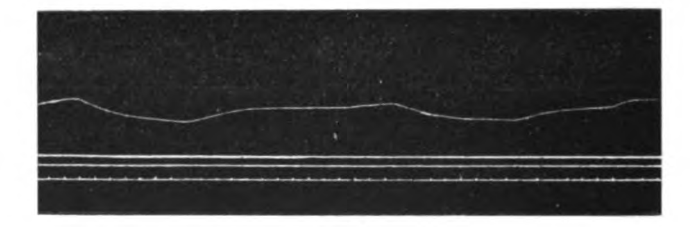
Die Uebertragung geschah, wie erwähnt, mit Wasser oder Luft; ersteres war natürlich nur bei den Lordoseversuchen möglich, während die Stellungswechsel stets nur mit Luftübertragung auf ihren Effect geprüft werden mussten, wobei sich als Hemmung der von **Erlanger** angegebene Gummiball (s. Abb. 1) als sehr brauchbar erwies. Später wurden

Curve I (Abb. 3).



Kan. 17. 12. 10. Onkometrie d. l. Niere. Abklemmung der Vene.

Curve II (Abb. 4).



Kan. 20. 12. 10. Onkometrie d. l. Niere, **Erlanger**. Abklemmung der Arterie.

dann alle Versuche mit Luftübertragung gemacht, um nicht erst einen Wechsel der complicirten Anordnung vornehmen zu müssen.

Um jede überflüssige Manipulation zu meiden, wurde das auf dem Spannbrett befestigte Thier mit diesem an dem schon erwähnten um eine Horizontalachse drehbaren Tische angeschraubt, dann das Onkometer mit der Uebertragungsvorrichtung verbunden und ausgeprobt. Abb. 2 zeigt die photographische Aufnahme des ganzen Systems bis auf das weggelassene Kymographion. Eine sichere Methode, sich von der richtigen Lage und Function des Onkometers zu überzeugen, besteht darin, dass man abwechselnd die Nierenvene und -arterie verschliesst, was im ersteren Falle einen Anstieg des Schreibhebels, im letzteren ein Sinken

desselben zur Folge hat, wie dies die Curven I u. II (Abb. 3 u. 4) in sehr deutlicher Weise demonstriren. Dass dabei der durch Venenverschluss erzeugte Ausschlag rascher eintritt und eine grössere Excursion zeigt, hängt wohl damit zusammen, dass die dünnwandigen Venen leichter Schwankungen ihres Calibers zeigen als die dickwandigen Arterien. Allerdings hat auch diese Probe ihr Missliches, denn im Gefolge derselben kann es zu Blutgerinnung in der Vena renalis oder zu dauernder Dilatation dieses Gefässes kommen, welche beiden Zwischenfälle die Vornahme der eigentlichen Bestimmungen hindern, ja auch vereiteln können.

Es besteht also, wie man sieht, eine ganze Reihe von Schwierigkeiten, die es nicht weiter merkwürdig erscheinen lassen, wenn derartige Versuche öfter misslingen; ich konnte unter zahlreichen solchen Bestimmungen, die Zahl der Einzelexperimente betrug mehr als dreissig, nur einige wenige als wirklich brauchbar verwerthen, glaube aber, dass diese die Verhältnisse in so klarer Weise vor Augen führen, dass an der Richtigkeit derselben nicht gezweifelt werden kann.

Was zunächst den Effect der Lordose anlangt, welche durch ein unter der Lendenwirbelsäure angebrachtes aufblasbares Gummikissen erzeugt wurde, so macht sich dieser in ganz gewaltigem Aufstieg der Curve bemerkbar, wie ihn Curve III (Abb. 5) demonstrirt.

Einen fast ebenso starken Einfluss übt die Aufrechtstellung des Thieres mit dem Kopf nach oben, was in Curve IV (Abb. 5) zum Ausdruck gebracht ist.

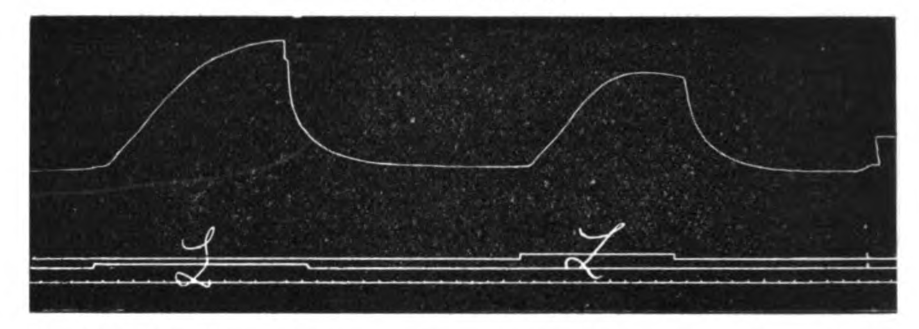
Die geringsten aber gleichsinnigen Ausschläge lieferte die Position mit dem Kopfe nach abwärts, deren Effect auf Curve V (Abb. 7) wiedergegeben erscheint.

Wir waren somit in der Lage, bei den hauptsächlichsten Repräsentanten der in Betracht kommenden Stellungen, verlässliche Function des onkometrischen Systems vorausgesetzt, Curven zu gewinnen, die eine Erweiterung der Strombahn im Nierengebiete und dementsprechend, da ja eine artielle Hyperämie ausgeschlossen werden konnte, eine Stromverlangsamung des Organs annehmen liessen, meine vorher ausgesprochene Vermuthung somit bestätigten.

Ich habe nicht bei allen Thieren gleich grosse onkometrische Ausschläge erhalten und bin in einem wechselnden Procentsatze der Versuche auch nicht in der Lage gewesen, durch die verschiedenen in Anwendung gebrachten Methoden Albuminurie und sonstige Zeichen von Nierenreizung zu erzielen. Theilweise lag dies daran, dass sich die Ergebnisse durch die Art der Fütterung oder durch Nahrungsentziehung beeinflussen liessen, in anderen Fällen boten verschiedene Thiere unter den gleichen Bedingungen ein differentes Resultat dar, so dass eine verschiedene Empfindlichkeit derselben angenommen werden musste.

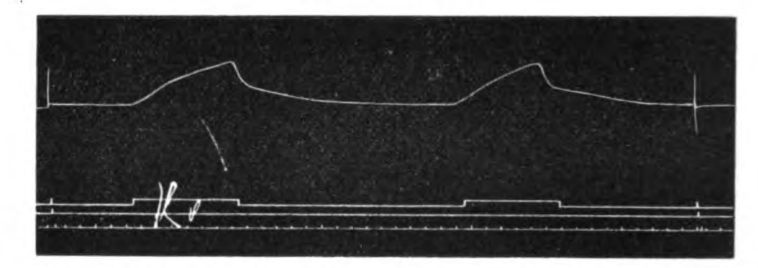
Alles dies in Zusammenhalt mit den an Menschen gewonnenen Erfahrungen lässt die Ansicht als berechtigt erscheinen, dass neben dem mechanischen Moment auch eine grössere oder geringere Beeinflussbarkeit der Gefässe mitspielen müsse, dass also neben der Lordose auch eine Disposition des betreffenden Individuums für den Effect derselben in

Curve III (Abb. 5).



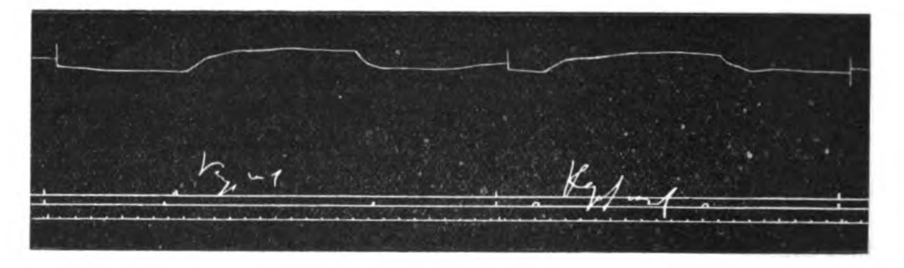
Kan. 7. 12. 10. Onkometrie d. l. Niere, Erlanger. Onkometer in stellbarer Klemme. Lordose durch Aufblasung des Gummipolsters.

Curve IV (Abb. 6).



Kan. 29. 11. 10. Onkometrie d. l. Niere, Erlanger. Kopf oben.

Curve V (Abb. 7).



Kan. 7. 12. 10. Onkometrie d. l. Niere. Erlanger. Onkometer in stellbarer Klammer. Kopf unten.

Betracht komme, die den von mir proponirten Namen: „lordotische Dispositionsalbuminurie“ berechtigt erscheinen lässt und sich auch im Thierexperiment in gewissen Grenzen ausspricht.

Wie die supponirte Stromverlangsamung, welche für die Filtration des Eiweisses und die Ausscheidung renaler Formelemente günstige Bedingungen schafft, beim Menschen zu Stande kommt, bin ich nicht in der Lage zu entscheiden. Man muss wohl vasomotorische Einflüsse annehmen, ohne allerdings mit dieser Umschreibung des Vorganges mehr Klarheit zu schaffen.

Wenn ich die Ergebnisse der zweiten Serie meiner Versuche kurz zusammenfassen soll, so kann dies in folgenden Sätzen geschehen:

1. Wir sind nicht berechtigt, eine besondere Empfindlichkeit der Kaninchen für mechanische Eingriffe, die zu Albuminurie und Ausscheidung renaler Formelemente führen, anzunehmen, denn wir können das gleiche Verhalten auch bei Hunden constatiren, die sich zu diesen Versuchen nur aus dem Grunde weniger eignen, weil der Katheterismus bei männlichen Thieren ohne Verletzung der Urethralschleimhaut kaum möglich ist und bei weiblichen eine Voroperation, Trennung und Naht der Lefzen, erfordert.

2. Die Nierenpalpation kann ein schon nach kurzer Zeit und bei zartem Vorgehen das Organ schwer und dauernd schädigender Eingriff sein, was auch in Betreff seiner Anwendung beim Menschen nicht ausser Acht gelassen werden sollte.

3. Reflexvorgänge von Seiten des Beckenbodens, der Blase, der Genitalien, der Ureteren und der Nieren scheinen für den Effect der Lordosirung eine nur nebensächliche Rolle zu spielen, denn die Wirkung dieses Eingriffes bietet auch bei stark narkotisirten Thieren weder in Bezug auf Häufigkeit, noch in ihrer Intensität wesentliche Differenzen dar, wenn man sie mit den bei nicht narkotisirten Thieren gewonnenen Resultaten vergleicht.

4. Auch der allgemeine arterielle Blutdruck ist bei dem Zustandekommen der Wirkung mechanischer Eingriffe auf die Nieren ohne wesentlichen Belang, da künstliche Herabsetzung desselben das Ergebniss nicht beeinflusst.

5. Durch wiederholte Lordosirung lassen sich bei einem hohen Procentsatz von Thieren die Erscheinungen acuter hämorrhagischer Nephritis herbeiführen, die bei einem grossen Theil derselben zu letalem Ausgang führen und bei geeigneten Objecten den Ausklang in Schrumpfniere nehmen können.

6. Blutdruckaufnahme in verschiedenen Positionen, die sich als zur Erzeugung von Albuminurie und sonstiger Nierenreizung wirksam erwiesen haben, zeigen, ebenso wie die in Absatz 4 erwähnten Versuche, dass der arterielle Blutdruck auf diese Erscheinungen ohne Einfluss ist, denn dieselben kommen sowohl bei hohem wie bei niedrigem Stande desselben vor.

7. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigt, in Uebereinstimmung mit den intra vitam erhobenen Befunden, nach Nierenpalpation hochgradige Dilatation der Venen und beginnende Hämorrhagieen, nach wiederholter Lordosirung tiefgreifende parenchymatöse und interstitielle Veränderungen, die oft auch von starker Hyperämie und Blutung in's Gewebe begleitet sind.

8. Bei onkometrischer Untersuchung des Einflusses verschiedener mechanischer Eingriffe lässt sich als wesentliches gemeinsames Moment der Wirkung eine Volumszunahme der Nieren constatiren, die, da arterielle Hyperämie ziemlich sicher ausgeschlossen werden kann, auf eine Stromverlangsamung im erweiterten Stromgebiete zu schliessen erlaubt.

XXIII.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Kreislaufes und der Athmung durch das Salvarsan.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Edmund Hoke** und Priv.-Doc. Dr. **Julius Rihl,**
(Prag-Franzensbad) Assistenten des Institutes.

(Hierzu Tafel XIII und XIV.)

Einleitung.

Da die klinische Beobachtung gezeigt hat, dass bei Patienten mit kranken Circulationsorganen eine eingeleitete Salvarsantherapie nicht gleichgültig ist, ja sogar den Tod des Menschen zur Folge haben kann, erschien es wünschenswerth, die Wirkung des Salvarsans auf den Kreislauf ausführlich experimentell zu untersuchen. Schon Ehrlich (1) hat die Bedingung gestellt, „dass Leute, die ein erregbares Herznervensystem oder gar einen Klappenfehler aufweisen, ferner Leute mit Gefässdegeneration, Aneurysmen, vorübergehenden Hirnblutungen von der Behandlung auszuschliessen seien.“ An derselben Stelle führt Ehrlich die bisher bekannt gewordenen Unfälle an, die auf eine Erkrankung der Circulationsorgane bezogen werden mussten. Schliesslich war zu erwarten, dass sich durch eine genauere Analyse der Kreislaufwirkung des Salvarsans auch therapeutische Gesichtspunkte ergeben werden, das heisst Grundzüge für die bei derartigen Unfällen einzuschlagende Therapie. Seit der Mittheilung Ehrlich's sind noch folgende Unfälle bei Salvarsaninjectionen, die auf den Circulationsapparat Bezug haben, bekannt geworden. Schottmüller (2) berichtet über einen Todesfall nach intravenöser Injection von 0,8 g Ehrlich-Hata „606“ in saurer Lösung. Notthafft (3) sah nach intravenöser Injection von 0,6 g „Ideal“ eine schwere Synkope eintreten, aus der sich der Kranke nach einer halben Stunde wieder erholt hatte. Das Präparat „Ideal“ steht jedoch hinsichtlich seiner Giftigkeit in der Mitte zwischen dem sauren „Hyperideal“ und dem sauren Salvarsan. So erklärt es sich vielleicht, dass der Kranke mit dem Leben davon kam. Notthafft hebt nämlich hervor, dass in seinem Falle die von H. E. Hering (4) für den Menschen aus den Thierversuchen berechnete durchschnittliche letale Dosis überschritten wurde, Hering hat aber mit dem weitaus giftigeren „Hyperideal“ gearbeitet. Seit der Mittheilung



Hering's, der vor der Verwendung der sauren Lösung warnte, wird diese wohl kaum mehr verwendet werden.

Nach H. E. Hering beträgt die Dosis letalis für das Hyperideal in saurer Lösung pro Kilo Kaninchen 0,004 bis 0,005 g, die der alkalischen Lösung desselben Präparates ist mindestens zwanzigfach grösser. Beim Salvarsan beträgt die Dosis letalis der sauren Lösung nach unseren Versuchen 0,101 g (Mittelwerth aus sechs Versuchen), die der alkalischen Lösung 0,204 g (Mittelwerth aus fünf Versuchen) pro Kilo Kaninchen. Das Präparat „Ideal" steht in der Mitte zwischen „Hyperideal" und Salvarsan, was seine Giftigkeit für das Kaninchen anbelangt. Worauf diese auffallenden Unterschiede in der Giftigkeit dieser verschiedenen drei Präparate beruhen, ist uns nicht bekannt. Es ist aber nothwendig darauf hinzuweisen, da die verschieden angegebenen Dosen, welche zu Unglücksfällen führten, in der ersten Zeit der 606 Aera sicher zum Theil wenigstens auf den verschiedenen Grad der Giftigkeit der verwendeten Präparate bezogen werden müssen. Seit nur Salvarsan verwendet wird, kommt die Frage nach der verschiedenen Giftigkeit der einzelnen Präparate insofern nicht mehr in Betracht, als wir beim Salvarsan keine wesentlichen Unterschiede der Giftigkeit fanden. Kleine, schwächliche Thiere sind, wie zu erwarten war, empfindlicher als grosse.

Methodik.

Zu unseren Versuchen wurden ausschliesslich Kaninchen und zwar im Gewicht von 1330 bis 3020 g verwendet. Immer wurde eine $^1/_2$ proc. frisch bereitete Salvarsanlösung zur Infusion benutzt. Zur Lösung des Mittels wurde 0,9 proc. Kochsalzlösung verwendet. Die zur Infusion bestimmte Lösung wurde nicht vorgewärmt, was bei der langsamen Infusion dieser relativ geringen Flüssigkeitsmengen unnöthig erschien.

Im Ganzen wurden 34 Versuche angestellt. Die Kaninchen wurden aufgespannt, die linke Carotis freigelegt und ihr centrales Ende mit einem Quecksilbermanometer verbunden, welches die Blutdruckschwankungen vermittelst eines Schwimmers auf die berusste Trommel des Hering'schen Kymographions verzeichnete. Das Thier war tracheotomirt und konnte mit Hilfe eines Zweiwegehahnes, der an die Trachealkanüle angesetzt war, nach dem Belieben des Experimentators einerseits in die freie Luft oder in einen Knoll'schen Athemkasten athmen, von welchem die Respirationsbewegungen auf einen Marey'schen Tambour übertragen wurden. Die Infusion erfolgte aus einer 50 ccm fassenden graduirten Bürette durch Vermittelung einer in die rechte Vena jugularis eingebundenen Canüle.

In dem zweiten Theil unserer Versuche, welche eine genauere Analyse der im ersten Theil immer beobachteten Blutdrucksenkung zur Aufgabe hatten, wurden ausschliesslich curarisirte Thiere verwendet, um Blutdruckschwankungen, die durch Bewegung des Thieres entstehen konnten, auszuschliessen. Die Thiere wurden bis zur völligen Bewegungslosigkeit curarisirt. Zum Studium der reflectorischen Erregbarkeit der Gefässe wurde die Nasenschleimhaut, einmal der dazu freipräparirte Nervus peronaeus faradisch gereizt. Um den Effect einer Aortencompression auf den Blutdruck prüfen zu können, wurde die Aorta am Bogen ohne



Thoraxeröffnung nach theilweiser Resection des Brustbeines soweit frei präparirt, dass sie mit einer Klemmpincette bequem gefasst werden konnte. Immer wurde die Aorta unmittelbar vor dem Abgang der Arteria subclavia sinistra comprimirt. Um den Einfluss der Splanchnicusreizung verfolgen zu können, wurde der linke Nervus splanchnicus retroperitoneal vorsichtig freigelegt, unterhalb seines Durchtrittes durch das Diaphragma durchschnitten und das periphere Ende dieses Nerven faradisch gereizt. Was die Geschwindigkeit der Infusion anbelangt, so ist diese bei den einzelnen Versuchen angegeben. Zu den Versuchen, welche die Analyse der Blutdrucksenkung zum Ziele hatten, wurde ausschliesslich Salvarsan in alkalischer Lösung verwendet. Die Alkalisirung geschah in der Weise, dass so viel Alkali zugesetzt wurde, bis der entstandene Niederschlag sich eben wieder löste. Dazu waren auf 120 ccm Flüssigkeit (0,6 Salvarsan in 120 ccm 0,9 proc. Kochsalzlösung gelöst) immer 4,8 ccm Normalnatronlauge nöthig.

Allgemeines über das Verhalten des Blutdruckes unter dem Einfluss der verschiedenen Präparate.

Die untersuchten Präparate verursachten sowohl in saurer wie in alkalischer Lösung ein Sinken des Blutdruckes[1]). Der Unterschied zwischen den sauren und alkalischen Lösungen bestand wesentlich nur darin, dass die Blutdrucksenkung bei ungefähr gleich rascher Infusion bei den sauren Lösungen viel früher in Erscheinung trat und viel rascher vor sich ging als bei den alkalischen Lösungen. Nach Hyperideal in saurer Lösung kam es stets zu einem ganz rapiden Druckabfall.

Wurde nach dem Eintreten einer Blutdrucksenkung die weitere Infusion sistirt, so kam es, wenn der Blutdruck nicht gar zu tief abgesunken war, zu einer Erholung desselben, allerdings niemals zur ursprünglichen Höhe.

I. Salvarsan in alkalischer Lösung.

Als Beispiel für das Verhalten des Blutdruckes, der Athmung und der Pulsfrequenz sei Versuch 8 angeführt.

Kaninchen 1990 g, Salvarsan-Control-No. 87. Blutdruck im Beginne des Versuches 94 mm Quecksilber; Pulsfrequenz 360, Athemfrequenz 150. In etwas über einer Minute werden 12 ccm infundirt. Druck jetzt 80 mm Quecksilber, Puls 330, Athemfrequenz 150. Nach der Infusion von 60 ccm (in ca. 200 Secunden!) beträgt der Blutdruck 72 mm, Pulsfrequenz 300, Athmung 180. In längeren Intervallen werden nun weiter 5, dann 6, dann 1, 5 und 1 ccm infundirt. Der Blutdruck ist auf 60 mm abgesunken; Puls 240, Athmung 90. Die Athmung wird weiter langsamer und tiefer, bis es schliesslich zu einer etwa 45 Secunden dauernden präterminalen Athempause kommt, welcher noch 7 terminale Athmungen mit abnehmender Tiefe folgen. Während

1) Das Auftreten einer Senkung des Blutdruckes nach Salvarsan wurde auch klinisch nachgewiesen, zuerst von Nicolai nach subcutaner Application, später von Gennerich, Zur Technik und Contraindication der Salvarsanbehandlung, Münchener med. Wochenschr. No. 52, 1910 und Sieskind, Das Verhalten des Blutdruckes bei intravenösen Salvarsaninjectionen, Münchener med. Wochenschr. No. 11, 1911, nach intravenöser Application.



dieser präterminalen Athempause sank der Blutdruck weiter von 58 mm Quecksilber auf 12 mm ab unter zunehmender Verlangsamung der Herzaction. Nach etwa zwei Minuten hatte die Druckcurve die Abscisse erreicht, während das Herz noch schwach weiter schlug, wie die sofort vorgenommene Eröffnung des Thorax zeigte (Fig. I).

II. Salvarsan in saurer Lösung.

Versuch 7. Kaninchen 2000 g schwer; Salvarsan „63".

Blutdruck im Beginne des Versuches 106 mm Quecksilber, Pulsfrequenz 360, Athemfrequenz 90. Es wurden nun in Intervallen von 9 bis über 40 Secunden langsam 0,5, 0,5, 4, 5, 3, 8 ccm der sauren Salvarsanlösung infundirt. Blutdruck jetzt 112 mm, also höher als im Beginne der Infusion, Puls 300, Athemfrequenz 90. Nach weiteren 100 Secunden werden 7 ccm infundirt. Darauf sinkt der Druck allmählich auf 88 mm ab, Puls 300, Athemfrequenz 240. Nach Einlauf von 1 ccm beträgt der Druck 50 mm. Nun tritt zunehmende Athemverlangsamung auf, es kommt zur präterminalen Athempause und dann zu den terminalen Athemzügen. Bei einem Druck von 26 mm Quecksilber kommt es zu dauerndem Athemstillstand.

III. „Hyperideal" in saurer Lösung.

Versuch 16. Kaninchen 2000 g schwer; Präparat Hyperideal 0,3 ccm in 60 ccm 0,9 proc. Kochsalzlösung gelöst.

Blutdruck im Beginne des Versuches 102 mm Quecksilber, Pulsfrequenz 300; Athmung 150. In 12 Secunden wurden 2,5 ccm infundirt. Der Druck stürzt in wenigen Secunden auf 28 mm ab, die Herzthätigkeit wird unregelmässig, Athmung 150. Präterminale Athmungen treten auf und noch vor dem Absinken der Blutdruckcurve zur Abscisse kommt es zum dauernden Athemstillstand (Fig. II).

Das Hyperideal in alkalischer Lösung steht dem Salvarsan viel näher, nur ist es, wie in der Einleitung erwähnt wurde, giftiger.

Analyse der Blutdrucksenkung bei Salvarsan in alkalischer Lösung.

Das Absinken des Carotisdruckes unter dem Einflusse des Salvarsans konnte durch verschiedene Möglichkeiten bedingt sein. Das Gift konnte entweder primär das Herz schädigen, oder es konnte die Gefässe beeinflussen oder war es möglich, dass beide eben genannten Wirkungsweisen sich kombinirten. Zur Differenzirung wurden nun folgende Versuche angestellt und zwar ausschliesslich am curarisirten Thiere[1]). 1. Die Aortencompression. Bewirkte dieser Eingriff bei bereits eingetretener erheblicher Senkung des Blutdruckes noch eine deutliche Steigerung desselben, so konnte im Herzen die Ursache der Drucksenkung nicht gelegen sein. 2. Die Prüfung der reflectorischen Erregbarkeit der Gefässe durch faradische Reizung der Nasenschleimhaut des Thieres (Trigeminus) oder durch faradische Reizung des centralen Stumpfes des zu diesem Zwecke freigelegten Nervus ischiadicus, ferner die Prüfung der centralen Erregbarkeit des Vasoconstrictorencentrums durch Dyspnoe. Zeigte sich ein Versagen der Wirkung der reflectorischen und centralen Reizung der Gefässe, so konnte die Ursache dafür central oder peripher bedingt sein. Um dies zu entscheiden, wurden 3. Versuche angestellt, die den Erfolg

1) Bei den curarisirten Thieren war die tödtliche Dosis des Salvarsans weitaus geringer als sie in der Einleitung angegeben ist.



einer peripheren Reizung des Nervus splanchnicus studiren sollten. Zeigte sich ein Versagen der letzteren, so konnte dies nur durch ein peripheres Angreifen des Giftes erklärt werden.

I. Aortencompression nach Trigeminusreizung.

Versuch 29. Kaninchen 1860 g. Salvarsan „100".

Blutdruck im Beginne des Versuches 80 mm Quecksilber, Pulsfrequenz 252. Das Aussetzen der künstlichen Respiration führt zu einer Blutdrucksteigerung bis auf 126 mm Quecksilber, die Abklemmung der Aorta zu einer solchen von 140 mm. Nun wurde die Nasenschleimhaut des Thieres faradisch gereizt bei einem Rollenabstand von 8 cm; es steigt der Druck von 80 auf 112 mm. Um 11 Uhr 12 Minuten wurde mit der Salvarsaninfusion begonnen. Als erster Effect der Infusion zeigt sich das Kleinerwerden und schliessliche Verschwinden von Blutdruckschwankungen, die aller Wahrscheinlichkeit nach als Traube-Hering'sche Wellen anzusprechen sind. Um 11 Uhr 21 Min. waren 38 ccm Salvarsan infundirt worden. Der Blutdruck beträgt jetzt 70 mm Quecksilber, Pulsfrequenz 192. Bei einem weiteren Absinken des Druckes auf 45 mm Quecksilber versagt die Reizung der Nasenschleimhaut bei einem Rollenabstand von 8 cm schon fast vollständig. Um 11 Uhr 27 Min. werden in Intervallen von 30 Sec. je 1,5, dann 1, 1, 1 ccm Salvarsan, um 11 Uhr 32 Min. 2 ccm und nach 35 Sec. noch 4 ccm Salvarsan infundirt. Trotzdem kommt es zu einer, allerdings nur vorübergehenden Erholung des Thieres, indem sich der Blutdruck wieder auf 70 mm Quecksilber erhebt; auch die Reizung der Nasenschleimhaut bei dem früher gewählten Rollenabstand wird wieder wirksam und führt zu einer Druckerhebung auf 82 mm. Um 11 Uhr 35 Min. sinkt der Blutdruck nun continuirlich ab. Bei einem Blutdruck von 25 mm versagt schliesslich die Reizung der Nasenschleimhaut auch bei 0 Rollenabstand. Trotzdem erweist sich die Aortencompression noch als wirksam, die noch zu einer Druckerhebung auf 58 mm führt; ja selbst in Ultimis bei einem Druck von nur mehr 14 mm kommt es nach der Aortencompression noch zu einer Druckerhebung auf 40 mm (Fig. III bis incl. VI).

Der Versuch zeigt in eindeutiger Weise, dass eine primäre Herzschädigung sicher nicht die Hauptursache der Blutdrucksenkung sein kann[1]); sie ist vielmehr in einer Beeinträchtigung des Gefässtonus zu suchen, worauf das allmähliche Versagen der Wirkung der reflectorischen Vasoconstrictorenreizung hinweist.

Faradische Reizung des peripheren Endes des Nervus splanchnicus und Einfluss der dyspnoischen Vasoconstrictorenreizung.

Da das Versagen der Wirkung der reflectorischen Vasoconstrictorenreizung, wie schon erwähnt, central oder peripher bedingt sein konnte, wurden zwei Versuche mit peripherer Splanchnicusreizung vorgenommen.

In diesen Versuchen wurde in Parallele mit der peripheren Splanchnicusreizung auch immer das Verhalten der dyspnoischen Vasoconstrictorenreizung geprüft.

Versuch 33. Kaninchen 3380 g schwer, Salvarsan „100". Beginn der Untersuchung um 4 Uhr 48 Min.

1) Die in unseren Versuchen festgestellte geringe Schädigung des Herzens ist um so bemerkenswerther, als bei denselben das Gift in ein dem Herzen so naheliegendes Gefäss infundirt wurde, also mehr unverdünnt in das Herz gelangte.



Blutdruck 95, Puls 390. Bei 15 cm Rollenabstand und 5 Sec. langer Splanchnicusreizung kommt es zu einer Drucksteigerung bis auf 130 mm Quecksilber. Das Aussetzen der künstlichen Ventilation durch 20 Sec. führt zu einer Drucksteigerung bis auf 170 mm Quecksilber. Einige Secunden nach 5 Uhr wurde mit der Infusion der Salvarsanlösung begonnen, in der Weise, dass in ca. 2 Minuten immer 10 ccm einliefen. Bis 5 Uhr 7 Min. waren 25 ccm eingeflossen. Die Infusion wurde nun sistirt. Druck nicht ganz 100 mm Quecksilber, Pulsfrequenz 480. Um 5 Uhr 11 Min. war der Druck auf 90 mm abgesunken; Puls 450. Die durch 5 Sec. noch bis 15 cm Rollenabstand ausgeführte Splanchnicusreizung steigert den Druck auf 106 mm. Um 5 Uhr 19 Min. wird wieder durch 20 Sec. die künstliche Athmung ausgesetzt, was eine Drucksteigerung bis auf 186 mm Quecksilber zur Folge hat. Um 5 Uhr 24 Min. wird neuerdings Salvarsan infundirt so zwar, dass bis 5 Uhr 27 Min. 40 ccm eingelaufen waren. Die Infusion wird wieder unterbrochen. Druck 86 mm Quecksilber, Puls 450. Um 5 Uhr 30 Min. wird abermals der Splanchnicus gereizt. Bei 15 cm Rollenabstand nach 5 Sec. langer Reizung kann eine Druckerhebung bis auf 100 mm Quecksilber beobachtet werden. Das Aussetzen der künstlichen Respiration (durch 20 Sec.) führt zu einer Drucksteigerung von 96 mm. Um 5 Uhr 33 Min. wird neuerlich Salvarsan infundirt. Druck 96 mm, Puls 450. Um 5 Uhr 36 Min. waren im Ganzen 55 ccm der Lösung eingeflossen. Das Aussetzen der künstlichen Ventilation durch 20 Sec. führt zu einer Druckerhebung von vorher 72 mm auf 97 mm. Die Splanchnicusreizung steigert den Druck von 60 mm auf 86. Nun sinkt der Druck rasch ab; bei 25 mm Druck versagt das Aussetzen der künstlichen Ventilation schon vollständig, während die Splanchnicusreizung (15 cm Rollenabstand, Reizungsdauer 5 Sec.) den Druck immerhin noch von 20 auf 25 mm Quecksilber erhebt. Auch bei einem Druck von nur mehr 12 mm führt die Splanchnicusreizung bei Rollenabstand 0 noch zu einer allerdings sehr geringfügigen aber immerhin deutlichen Drucksteigerung (Fig. VII—XI).

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass 1. die periphere Erregbarkeit des Splanchnicus unter dem Einfluss des Salvarsans allmählich abnimmt; 2. der Splanchnicus noch bei vollständig paralytischem Drucke erregbar ist, während die Erregbarkeit des Vasoconstrictorencentrums durch Dyspnoe schon bei einem höheren Drucke erlischt.[1])

Schlussfolgerungen.

Die Wirkungsweise des Salvarsans in alkalischer Lösung auf die Kreislauforgane ist eine complexe. Die Hauptcomponente ist wohl eine Beeinflussung der nervösen Centralorgane, wie aus dem Abnehmen des Effektes der dyspnoischen Vasoconstrictorenreizung zu einer Zeit, wo sich die periphere Splanchnicusreizung noch als wirksam erweist, hervorgeht. Für eine Beeinflussung des centralen Nervensystems spricht ferner das Verschwinden der Traube-Hering'schen Wellen aus der Blutdruckcurve, auch ferner der Umstand, dass es mitunter schon bei relativ hohem Drucke zum Athemstillstand kam. Der zweite Factor der Salvarsanwirkung ist ein peripherer, wie das allmählige Versagen der peripheren Erregbarkeit des Nervus splanchnicus mit Sicherheit beweist. Als

1) Die Erregbarkeit des peripheren Vagus wurde durch das Salvarsan nicht beeinträchtigt. Wir konnten uns durch unmittelbare Inspection des nach Absinken des Blutdruckes auf die Abscisse freigelegten Herzens überzeugen, dass periphere Vagusreizung noch eine deutliche Verlangsamung der Vorhoffrequenz bedingte.



dritte und wohl im Vergleich mit den eben genannten am wenigsten bedeutungsvolle Componente ist dann die direct herzschädigende Wirkung des Salvarsans in Betracht zu ziehen.

Wir gelangen so bezüglich der Kreislaufwirkung des Salvarsans zu ganz ähnlichen Ergebnissen wie Pistorius (5) bezüglich der Kreislaufwirkung der arsenigen Säure.

Pistorius, der unter Böhm's Leitung die von Böhm und Unterberger im Jahre 1874 veröffentlichten Untersuchungen über die arsenige Säure überprüfte und vervollständigte, sagt: „Die Beobachtung, dass im ersten Anfang die Wirkung der Athemsuspension, dann die der Reizung des centralen Ischiadicusstumpfes, endlich die der directen Rückenmarksreizung in Wegfall kommen, legt uns die Annahme allmähliger Lähmung der Organe der Medulla oblongata sehr nahe. Die Splanchnicusversuche anderseits weisen wohl ebenso zwingend auf eine Veränderung in der Contractilität der Unterleibsgefässe hin. Berücksichtigen wir ferner noch, dass ohne Zweifel auch die Herzthätigkeit durch unser Gift beeinflusst wird, so stehen wir vor einem so sehr verwickelten Problem."

Wir kommen daher zu dem Schlusse, dass die Giftwirkung des Salvarsans wesentlich eine Arsenwirkung ist.

Es wirft sich nunmehr die Frage auf, wie weit die hier mitgetheilten Resultate der Analyse der Blutdrucksenkung in therapeutischer Hinsicht zu verwerthen wären.

Wie die centralen Componente an erster, die periphere nach unseren Versuchen an zweiter Stelle steht, so kommen vielleicht in erster Linie Champher und Strychnin, dann das gefässverengernde Adrenalin in Betracht.

Literatur.

1) Ehrlich, Die Salvarsantherapie. Rückblicke und Ausblicke. Münchener med. Wochenschr. 1911. Bd. 58. S. 1.
2) Schottmüller, Ebendas. 1910. Bd. 57. S. 2724.
3) Notthafft, Zur Frage der Gefahr endovenöser Einspritzungen saurer Lösungen von Salvarsan etc. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 5. S. 202.
4) Hering, H. E., Experimentelle Erfahrungen über die letale Dosis der sauren Lösung von Ehrlich-Hata 606. Münchener med. Wochenschr. 1910. Bd. 57. Nr. 50.
5) Pistorius, Beiträge zur Pathologie der acuten Arsenvergiftung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1883. Bd. 16. S. 188.

Erklärung der Figuren auf Tafel XIII und XIV.

R = Athmung.

C = Carotisdruck (Hg Manometer).

Auf der untersten Geraden ist die Zeit in Secunden, auf der zweiten und dritten Geraden von unten sind die während des Versuches ausgeführten Eingriffe markirt.

Figur I (Versuch 8). Infusion von 0,5 proc. alkalischer Salvarsanlösung, Auftreten der praeterminalen Athempause bei relativ hohem Blutdruck; Absinken des Blutdruckes während der praeterminalen Athempause und des Stadiums der terminalen Athmung. Figur IB schliesst sich unmittelbar an IA an.



Figur II (Versuch 16). Infusion von 0,5 proc. saurer Hyperideallösung. Nach Infusion von 2,5 ccm kommt es zum rapiden Druckabfall, zu einer Verlangsamung der Athmung, zur praeterminalen Athempause und zu den terminalen Athmungen. Zwischen dem Ende von II A und dem Beginne von II B sind 43 Secunden verstrichen, während welcher keine Athmung erfolgte.

Figur III bis incl. VI (Versuch 29). Figur III Blutdrucksteigerung nach Aortencompression (vor der Infusion).

Figur IV. Blutdrucksteigerung nach faradischer Reizung der Nasenschleimhaut bei Rollenabstand 8 (vor der Infusion).

Figur V. Nahezu vollständiges Versagen der Reizung der Nasenschleimhaut bei Rollenabstand 8 nach Infusion von 38 ccm alkalischer 0,5 proc. Salvarsanlösung (innerhalb 9 Minuten).

Figur VI. Vollständiges Versagen der Nasenschleimhautreizung bei Rollenabstand 0; erhebliche Blutdrucksteigerung nach Aortenabklemmung. Figur VI wurde 31 Minuten nach Figur V aufgenommen; in der Zwischenzeit waren noch weitere 8,5 ccm der Salvarsanlösung infundirt worden.

Figur VII bis XI (Versuch 33).

Figur VII. Reizung des peripheren Splanchnicusstumpfes bei Rollenabstand 15 (vor der Infusion).

Figur VIII. Aussetzen der künstlichen Ventilation vor der Infusion.

Figur IX. Aussetzen der künstlichen Athmung; periphere Splanchnicusreizung bei Rollenabstand 15. Figur IX wurde 48 Minuten nach Figur VIII aufgenommen, in der Zwischenzeit waren 55 ccm Salvarsan (0,5 pCt. in alkalischer Lösung) infundirt worden.

Figur X. Aussetzen der künstlichen Ventilation hat keinen Effekt mehr, während die Splanchnicusreizung bei einem Rollenabstand von 15 cm noch eine deutliche Drucksteigerung hervorruft. Figur X wurde etwa 1,5 Minuten nach Figur IX aufgenommen, ohne dass inzwischen neuerlich Salvarsan infundirt worden wäre.

Figur XI. Splanchnicusreizung bei Rollenabstand 0 bewirkt eine zwar geringe, aber immerhin deutliche Steigerung des bis auf 12 mm abgesunkenen Druckes.



XXIV.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag.

Experimentelle Ergebnisse über Blutentnahme bei gleichzeitigem Ersatz gleicher Quantitäten physiologischer Kochsalzlösung.

(Versuche aus dem Jahre 1907.)

Von

Dr. **Rudolf Nothdurft.**

Das Studium der experimentellen Blutverarmung und die Vorgänge bei der Verblutung führt uns in die ältere medicinische Literatur zurück.

Die damals gemachten Angaben, die sich an die Namen Tappeiner, v. Lesser, Kohnheim, Ott, Panum, Worm-Müller knüpfen, bestehen seitdem ziemlich als abgeschlossen zurecht, wie wir sie zusammengefasst in den Werken v. Limbeck's[1]) und Lukjanow's[2]) dargestellt finden.

Darnach ist die Menge des Blutes, die ein Thier durch Aderlass bis zum Aufhören der Lebensfunction verlieren kann, nach Art und Individuum und nach der Schnelligkeit des Verlustes verschieden.

Bezüglich der gebräuchlichsten Versuchsthiere wird diese Menge bei schneller Verblutung für den Hund bis 80 pCt., für das Kaninchen bis 50 pCt. der ursprünglichen Blutmenge geschätzt.

Nachfolgende Infusion einer körperwarmen, indifferenten Salzlösung soll den Zeitpunkt des Todeseintrittes hinausschieben, beziehungsweise überhaupt den Tod hintanhalten.

Eine genaue Grenze, bis zu der ein Aderlass mit einem nachträglichen compensatorischen Ersatz des verlorenen Blutes durch eine physiologische Salzlösung ausgedehnt werden kann, ist technisch schwer zu bestimmen; die bisher gefundenen Werte sind sehr ungenau. Exacter lässt sich untersuchen, wie sich die Verhältnisse gestalten, wenn das ausströmende Blut durch gleichzeitige Infusion der gleichen Menge physiologischer Salzlösung ersetzt wird, mit anderen Worten: bei welchem Verdünnungsgrade des Blutes bei angestrebter Erhaltung der ursprünglichen Gefässfüllung ein Thier den Verblutungstod stirbt.

---

1) R. v. Limbeck, Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes. 1896.

2) S. M. Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie des Gefässsystems. 1894.



In dieser Richtung am Kaninchen zu arbeiten unter gleichzeitiger Berücksichtigung der dabei entstehenden Oligocythämie, war die Aufgabe, die mir Herr Professor Hering stellte.

Versuchsanordnung.

Um der gestellten Aufgabe zu entsprechen, musste darnach getrachtet werden, dass das Blut nicht zu rasch ausströme, wenn im gleichen Verhältnisse die Verdünnungsflüssigkeit, zu der auf Grund der Literaturangaben und eigener Erfahrungen eine 0,8 proc. Kochsalzlösung gewählt wurde, ohne eine, das Herz (besonders den rechten Vorhof) schädigende Wirkung intravenös eingeflösst werden sollte. Dies hoffte ich zu erreichen, indem ich den Aderlass aus einer grösseren Vene (Jugularis ext.) vornahm. Es hat sich aber in den orientirenden Vorversuchen gezeigt, dass der Druck daselbst zu bald nachliess und ausserdem Gerinnungen eintraten, die zur Entnahme aus einer Arterie zwangen.

Für die Entnahme des Blutes aus einer Arterie (Carotis) wurde, um Störungen durch allzurasches Ausströmen und dadurch entstehender vorzeitiger Anämie des Gehirnes vorzubeugen, ein bestimmtes Canülensystem verwendet. Dieses besteht aus 3 Theilen: einem kurzen Glasröhrchen (1), das in die Carotis eingebunden wird, einem zweiten, das in eine feine Spitze ausläuft (2) und mit dem ersten durch ein Kautschukröhrchen (3) verbunden ist. Die feine Spitze des rechtwinkelig gebogenen zweiten Röhrchens lässt bei dem hohen Anfangsdruck nur ein relativ langsames Ausströmen in der Zeiteinheit zu, die Zerlegbarkeit gestattet in den Pausen bequeme Reinigung von Gerinnseln, beziehungsweise gegen Schluss der Versuche, wo das Blut wegen des Widerstandes durch die Spitze zu langsam ausflösse, die Entnahme durch Canüle 1 mit weiterem Caliber, nach Abnahme von Theil 2 und 3.

Das abfliessende Blut wurde in einem graduirten Messgefässe aufgefangen und während einer jeden abgelaufenen Cubikcentimeter Blut laut markirte, controllirte der andere das gleichzeitige Einfliessen der gleichen Quantität Kochsalzlösung aus einer Bürette in die Vena jugularis externa. Wenn dabei auch nicht immer ganz genau gleicher Schritt zwischen Entnahme und Infusion gehalten werden konnte, so ergaben sich doch nur geringe Versuchsfehler.

Bezüglich der Temperatur der Infusionsflüssigkeit wurde sorgfältig darauf geachtet, dass dieselbe 37° betrage.

Um die Wirkung der Verblutung unter diesen Verhältnissen in ihren einzelnen Phasen beobachten zu können, wurden nach jeder Verdünnung Pausen von durchschnittlich 4—5 Minuten gemacht.

Athmung und Blutdruck wurden am Kymographion verzeichnet; erstere vermittelst eines Athemkastens, für dessen sorgfältige Durchlüftung in den Pausen gesorgt wurde, letzterer mit einem Quecksilbermanometer; nur in den Versuchen 7 und 8 wurde zur Beobachtung der Qualität der Pulse das Hürthle'sche Tonometer benutzt.

Die Verzeichnung des Blutdrucks und der Athmung erfolgte jedes Mal nach Ablauf der Pausen für etwa eine halbe Minute.

Zur Zeit des Todeseintrittes, kenntlich an krampfhafter unregel-



mässiger Athmung, kurzdauernden allgemeinen Krämpfen und erlöschendem Cornealreflex wurde die Carotis rasch und möglichst nahe dem Herzen durchschnitten und das hervorsickernde Blut im Melangeur zur Zählung der rothen Blutkörperchen aufgesogen. In den letzten Versuchen wurde das Herzblut des sofort beim Exitus eröffneten linken Ventrikels untersucht.

Ausgezählt wurde in 2 Zeiss'schen Zählkammern, regelmässig sämmtliche Quadrate.

Zur Bestimmung der Erythrocytenzahl vor dem Versuche wurde das Blut aus der Ohrvene verwendet.

Am Schluss der Experimente wurde immer die Section der Thiere vorgenommen. Dabei ergab sich ausser der Blässe der Organe und vielleicht mässiger Herzdilatation nie etwa Pathologisches, insbesondere hinsichtlich von Ergüssen, Stauungen und Blaseninhalt.

Versuch 1. Kaninchen von 2080 g Gewicht.

Zeit	Infusion und gleichzeitige Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl in 5 Sec.
3 Uhr 58 Min.	26	150	—	22
4 „ 05 „	2	136	—	23
4 „ 12 „	25	132	—	23
4 „ 22 „	10	102	—	20
4 „ 30 „	4	58	—	17
4 „ 45 „	4	70	—	20
4 „ 50 „	00	90—44	wellenförmiges Auf- und Absteigen des Blutdruckes	17
4 „ 51 „	4	92—60		14
4 „ 56 „	4	40	—	16
5 „ 01 „	00	36	—	18
5 „ 03 „	3	34	—	17
5 „ 05 „	—	30, langsam auf 0 absinkend.	—	17, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 5 530 000;
Nach „ „ 2 072 000.

Versuch 2. Kaninchen von 1750 g Gewicht.

Zeit	Infusion und gleichzeitige Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl in 5 Sec.
4 Uhr 10 Min.	10	118	—	25
4 „ 12 „	2	100	—	25
4 „ 20 „	25	100	—	25
4 „ 25 „	2	88	—	26
4 „ 27 „	10	88	—	19
4 „ 36 „	10	88—68	wellenförmiges Auf- und Absteigen des mittleren Blutdruckes	17
4 „ 41 „	10	82—40		15
4 „ 55 „	5	40—30		15
5 „ 01 „	5	54—40		14
5 „ 06 „	5	44—32		13
5 „ 11 „	6	44—30		12
5 „ 16 „	1	28—40	—	11
5 „ 17 „	—	32, langsam auf 0 absinkend.	—	11, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 5 700 000;
Nach „ „ 2 130 000.



Versuch 3. Kaninchen von 1580 g Gewicht.

Zeit	Infusion und gleichzeitige Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl in 5 Sec.
3 Uhr 38 Min.	20	114	—	22
4 „ 05 „	5	86	—	22
4 „ 10 „	5	94	—	22
4 „ 15 „	5	98	—	22
4 „ 20 „	5	96	—	21
4 „ 25 „	5	88	—	20
4 „ 30 „	5	80	—	20
4 „ 40 „	5	66	—	18
4 „ 50 „	5	66—48	wellenförmiges	17
4 „ 55 „	5	76—56	Auf- u. Absteig.	14
4 „ 05 „	5	60—46	d. Blutdruckes	12
5 „ 10 „	5	44—38	—	10
5 „ 16 „	—	24, langsam auf 0 absinkend.	—	9, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 4 960 000;
Nach „ „ 1 760 000.

Versuch 4. Kaninchen von 1750 g Gewicht. Verblutung in kürzeren Intervallen.

Zeit	Infusion und gleichzeitige Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl in 5 Sec.
3 Uhr 55 Min.	30	112	—	22
4 „	4	70	—	16
4 „ 05 „	10	60	—	19
4 „ 08 „	2	60—40		18
4 „ 15 „		76—42	wellenförmiges	18
		58—44	Auf- u. Absteig.	17
bis		44—36	des Druckes	16
		30	—	15
4 „ 35 „	46	26, langsam auf 0 absinkend.	—	14, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 4 900 000;
Nach „ „ 1 740 000.

Versuch 5. Kaninchen von 1675 g Gewicht.

Zeit	Infusion und gleichzeitige Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl in 5 Sec.
3 Uhr 38 Min.	10	128	—	25
3 „ 42 „	10	116	—	26
3 „ 46 „	10	106	—	25
3 „ 51 „	10	100	—	20
3 „ 55 „	10	82	—	20
4 „	16	80	—	21
4 „ 10 „	10	70	—	19
4 „ 15 „	10	56—48	wellenförmiges	17
4 „ 20 „	10	74—36	Auf- u. Absteig.	17
4 „ 25 „	10	56—26	des Druckes	14
4 „ 27 „	—	26, langsam auf 0 absinkend.	—	13, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 4 334 000;
Nach „ „ 1 440 000.

Versuch 6. Kaninchen von 1610 g Gewicht.

Zeit	Infusion und gleichzeitige Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl in 5 Sec.
5 Uhr 05 Min.	20	138	—	22
5 „ 10 „	10	86	—	22
5 „ 15 „	10	84	—	23
5 „ 20 „	10	90	—	21
5 „ 25 „	10	90	—	24
5 „ 35 „	10	96—72	Wellenförmiges Auf- u. Absteigen des Blutdruckes	24
5 „ 40 „	10	80—60		23
5 „ 45 „	6	58	—	22
5 „ 47 „	—	30, langsam auf 0 absinkend.	—	20, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 5 160 000;
Nach „ „ 2 170 000.

Versuch 7. Kaninchen von 3000 g Gewicht.

Zeit	Infusion und Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme (Hürthle-sches Tonometer) mm	Pulsschlagzahl in 5 Sec.
4 Uhr 12 Min. . .	15	39,0	23
4 „ 17 „ . .	15	36,5	22
4 „ 22 „ . .	15	33,5	22
4 „ 27 „ . .	15	25,5	22
4 „ 32 „ . .	15	15,0	21
4 „ 35 „ . .	15	12,0	21
4 „ 40 „ . .	8—15	9,5	20
4 „ 45 „ . .	15	8,0	19
5 „ 50 „ . .	15	7, auf 0 absinkend.	18, auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cmm: Vor dem Versuche 5 400 000,
Nach „ „ 2 100 000.

Versuch 8. Kaninchen von 2820 g Gewicht.

Zeit	Infusion und Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme (Hürthle-sches Tonometer) mm	Pulsschlagzahl in 5 Sec.
4 Uhr	15,0	33,0	19
4 „ 05 Min. . .	15,0	28,5	20
4 „ 10 „ . .	15,0	22,0	21
4 „ 15 „ . .	15,0	19,0	19
4 „ 20 „ . .	1,5	18,7	19
4 „ 25 „ . .	10,0	Unmittelbar vorher Krämpfe 22	20
4 „ 30 „ . .	10,0	19,5	20
4 „ 35 „ . .	10,0	10,0	20
4 „ 40 „ . .	10,0	6,5	19
4 „ 45 „ . .	10,0	5,0	18
4 „ 50 „ . .	10,0	5, langsam auf 0 absinkend.	18, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cmm: Vor dem Versuche 4 736 000,
Nach „ „ 2 013 000.

Versuch 9. Kaninchen von 2908 g Gewicht.

Zeit	Infusion und gleichzeitig Entnahme ccm	Mittlerer Blutdruck vor der nächsten mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Pulsschlagzahl in 5 Sec.
10 Uhr 40 Min.	15	120	—	24
10 „ 45 „	15	98	—	22
10 „ 50 „	15	68—62		bis 22
10 „ 55 „	15	56—59	wellenförmiges Auf- und Niedersteigen des Druckes	20
11 „ 00 „	15	48—52		20
11 „ 05 „	15	41		19
11 „ 12 „	15	31—33		18
11 „ 18 „	15	33—24		18
11 „ 22 „	10	31—25		17
11 „ 27 „	10	40—25		17
11 „ 38 „	10	30—22 langsam auf 0 absinkend.		15, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen im cmm: Vor dem Versuche 5 260 000
Nach „ „ 2 080 000

Versuch 10. Verblutung ohne Infusion. Kaninchen von 2620 g Körpergewicht.

Zeit	Entnahme von ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl
4 Uhr 20 Min.	20	180	—	33
4 „ 25 „	20	130	—	26
4 „ 30 „	10	82	—	23
4 „ 35 „	10	66	—	23
4 „ 45 „	10	56	—	22
4 „ 50 „	10	62	—	22
4 „ 55 „	3	52	—	20
4 „ 57 „	—	26, langsam auf 0 absinkend.	—	17, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cmm: Vor der Verblutung 5 670 000,
Nach „ „ 4 600 000.
Entnommener Gefässinhalt 83 ccm. Vermuthete Blutmenge des Thieres gegen 130 ccm.

Versuch 11. Verblutung ohne Infusion. Kaninchen von 2 kg Gewicht.

Zeit	Entnahme von Blut ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl
3 Uhr 55 Min.	10	120	—	Gerinnung
4 „ 02 „	10	110	—	20
4 „ 06 „	10	78	—	18
4 „ 11 „	10	66	—	20
4 „ 16 „	10	56	—	19
4 „ 21 „	10	58	—	19
4 „ 25 „	10	52—46	wellenförmiges Auf- u. Absteigen des mittleren Blutdruckes	18
4 „ 28 „	—	26, langsam auf 0 absinkend.		16, langsam auf 0 absinkend.

Zahl der rothen Blutkörperchen in 1 cmm: Vor der Verblutung 4 900 000,
Nach „ „ 3 700 000.
Entnommener Gefässinhalt 70 ccm. Vermuthliche Blutmenge des Thieres gegen 100 ccm.



Versuch 12. Verblutung ohne Infusion. Kaninchen von 1430 g Gewicht.

Zeit	Entnahme von Blut ccm	Blutdruck vor jeder Entnahme mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl
4 Uhr 20 Min.	5	160	—	26
4 „ 26 „	5	100	—	28
4 „ 30 „	5	86	—	29
4 „ 35 „	5	Gerinnung	—	Gerinnung
4 „ 38 „	5	83	—	30
4 „ 43 „	5	68	—	27
4 „ 47 „	5	54	—	28
4 „ 57 „	5	53	—	27
5 „ 02 „	5	66—44	wellenförmiges	26
5 „ 05 „	6	63—50	Auf- und Ab-	26
5 „ 10 „	5	34—26 auf 0 absinkend.	steigen des Blutdruckes	22, auf 0 absinkend.

Entnommener Gefässinhalt 56 ccm. Vermuthliche Blutmenge des Thieres gegen 70 ccm.

Versuch 13. Verblutung ohne Infusion. Kaninchen von 2,050 kg Gewicht.

Zeit	Entnahme von Blut ccm	Blutdruck mm Hg	Bemerkung zum Blutdruck	Herzschlagzahl
4 Uhr 15 Min.	10	142	—	25
4 „ 17 „	10	138	—	26
4 „ 22 „	10	118	—	27
4 „ 27 „	10	113	—	25
4 „ 30 „	5	108	—	22
4 „ 37 „	5	94	—	22
4 „ 40 „	5	84	—	22
4 „ 44 „	5	76	—	22
4 „ 48 „	5	74	—	22
4 „ 52 „	5	74—82	kurzdauernde Wellen	22
4 „ 55 „	5	70	—	22
4 „ 58 „	5	56	—	20
5 „ 12 „	5	24, auf 0 absinkend.	—	20, auf 0 absinkend.

Entnommener Gefässinhalt 85 ccm. Vermuthliche Blutmenge des Thieres gegen 100 ccm.

Tabelle über den Verdünnungsgrad beim Todeseintritt.

Versuch	Erythrocytenzahl des normalen Blutes in 1 cmm	Erythrocytenzahl des Blutes beim Todeseintritt in 1 cmm	Verdünnungsgrad des Blutes, vorausgesetzt, dass sich der Gefässinhalt während der Verdünnung nicht geändert hat.
1.	5 530 000	2 072 000	1 : 0,37, also Blutverlust 63 pCt.
2.	5 700 000	2 130 000	1 : 0,37, „ „ 63 „
3.	4 960 000	1 760 000	1 : 0,35, „ „ 65 „
4.	4 900 000	1 740 000	1 : 0,35, „ „ 65 „
5.	4 334 000	1 440 000	1 : 0,33, „ „ 67 „
6.	5 160 000	2 170 000	1 : 0,42, „ „ 58 „
7.	5 400 000	2 100 000	1 : 0,39, „ „ 61 „
8.	4 736 000	2 013 000	1 : 0,42, „ „ 58 „
9.	5 260 000	2 080 000	1 : 0,39, „ „ 61 „



Besprechung der Versuche.

Die Zahl der rothen Blutzellen am Schlusse der Versuche 1—9 und ihr Verhältniss zur Anfangszahl ist ein genauer Indicator der Verdünnung des Gesammtblutes.

Die Thiere befanden sich im Zustande von Oligämie bei scheinbar (siehe unten) gleichgebliebener Gefässfüllung und starben an gleichmässigem Verluste sämmtlicher Theile der ursprünglichen Blutmenge. Dieser Verlust kann nach den Tabellen ungefähr $^2/_3$ des ursprünglichen Werthes betragen.

Kaninchen, die unter gleichen Verhältnissen verblutet werden, ohne gleichzeitige Nachfüllung des Gefässinhaltes, können nun, wie Versuche 10 bis 13 zeigen, in Anbetracht der Berechnung[1]), dass ihre Blutmenge ungefähr $^1/_{20}$ des Körpergewichtes beträgt, ebenfalls mindestens bis $^2/_3$ ihres Gefässinhaltes verlieren bis zum Todeseintritt. Ein Werth der Infusion bezw. der erhaltenen Gefässfüllung kann also nicht behauptet werden.

Allerdings zeigen die Zahlen der Erythrocyten am Ende der Versuche 10 und 11, dass das Thier bei blosser Verblutung mit kleineren Pausen in Wirklichkeit weniger von der ursprünglichen Blutmenge verloren hat als eigentlich an Flüssigkeit ausgelaufen ist.

Derartige Beobachtungen sind ja zahlreich citirt[2]), dass schon während der Druckerniedrigung beim Aderlass vermehrtes Rückströmen der Gewebssäfte in die Blutbahn eintritt.

Verlangt nicht diese Thatsache eine Correctur meiner Folgerung zu Gunsten der Infusion?

Ich habe bei Versuch 4 zwei Bestimmungen der Gesammtblutmenge am lebenden Thiere hintereinander vorgenommen.

Von den dafür bestehenden Methoden ist die nach Buntzen noch die beste[3]). Darnach wird 1. bei dem normalen Thiere die Blutkörperchenzahl im Cubikmillimeter bestimmt, 2. hierauf ein grösserer Aderlass vorgenommen, hierauf die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung intravenös infundirt, und gleich darauf 3. die Erythrocytenzahl im Cubikmillimeter des veränderten Blutes ermittelt. Bedeutet nun x die Anzahl der Cubikmillimeter des Blutes, b die Anfangsblutkörperzahl, c die Zahl bei 3, a das Aderlass- und Infusionsquantum in Cubikmillimetern, so kann das x berechnet werden nach der Formel $x = \frac{ab}{b-c}$.

Fliesst nun aber, wie bei der von mir gewählten Versuchsanordnung das Blut aus, während gleichzeitig eine Verdünnungsflüssigkeit in gleicher Menge die Blutbahn nachfüllt, so können wir die Zahl der entnommenen Blutkörperchen darnach nicht berechnen. Um sie ermitteln zu können, fing ich das ganze entnommene Quantum in einem reinen, spiegelglatten, auf Eis gekühlten Messcylinder auf, der gerade das verlangte Volumen hatte, warf denselben in eine 3,0proc. NaCl-Lösung, worauf mit

---

1) Lukjanow, S. M., Grundriss der klinischen Pathologie des Blutes. 1896. S. 168. — Plesch, J., Haemodynamische Studien. Diese Zeitschr. 1909. S. 449.

2) Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie des Gefässsystems. S. 160.

3) Die Versuche sind im Jahre 1907 angestellt worden, wo mir die neue Arbeit von Nelson (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1909. Bd. 60.) noch nicht bekannt war.



einem sauberen Glasstab vorsichtig gemischt wurde. Die Lösung stand in der Menge vorbereitet, dass das zu untersuchende Blut gerade im Verhältnisse 1:200 vermischt wurde; es geschah also hier in grossen Verhältnissen, was bei jeder Blutzählung im Kleinen bei der Mischung im Melangeur vor sich geht. Viele Zählungen, die zur Prüfung der Mischung vorgenommen wurden, gaben verlässliche Resultate.

Darnach ergab nun die Berechnung der Blutmenge in Versuch 4:

um 4 Uhr 20 Min. nach Verdünnung mit 12 ccm 79,5 ccm;
um 4 Uhr 27 Min. nach Verdünnung mit weiteren 27 ccm 113 ccm Gesammtblutmenge.

v. Limbeck berichtet das Ergebniss eines ähnlichen Versuches, bei dem er zur Prüfung der Buntzen'schen Methode 2 Bestimmungen der Gesammtblutmenge an demselben Thiere hintereinander ausführte. Das Thier besass nach der ersten Bestimmung 2121,4, nach der zweiten Bestimmung 2178,8 ccm Blut.

Hier wie dort hatte sich also, trotzdem der Blutverlust schon durch nachinfundirte resp. gleichzeitig infundirte Flüssigkeit gedeckt wurde, der Gefässinhalt durch Saftzufluss aus den Geweben noch vergrössert.

Ferner wurde noch folgender Versuch angestellt. Einem Kaninchen von 2700 g Gewicht wurden 45 ccm Blut entnommen und gleichzeitig 45 ccm Kochsalzlösung infundiert:

Blutkörperchenzahl vor dem Versuche	5344000
Blutkörperchenzahl 1 Minute nach der Verdünnung	3680000
Nun wurde das Thier eine halbe Stunde aufgebunden liegen gelassen und hierauf wieder die Erythrocytenzahl bestimmt	3376000
Nach weiteren 6 Minuten wurde nochmals die Erythrocytenzahl bestimmt	3088000

Vor jeder Bestimmung ausser bei der ersten wurde eine Blutmenge vorher abgelassen und zwar vor der 2. Bestimmung 2 ccm, vor der dritten und vierten wegen eingetretener Gerinnsel in der Canüle 4 ccm, um möglichst sicher gutgemischtes Herzblut zu erhalten.

45 Stunden später wurde bei dem inzwischen vollständig erholten Thiere das Experiment wiederholt. Die Erythrocytenzahl war indessen noch bis 2576000 gesunken.

Nach Infusion und gleichzeitiger Entnahme von 35 ccm Blut waren 1 Minute später 2480000 Erythrocyten in 1 ccm.

32 Minuten später fanden sich 2216000 rothe Blutkörperchen, nach weiteren 5 Minuten 2240000.

Wir sehen trotz des Ersatzes des verlorenen Blutes eine weitere Verdünnung eintreten, die uns sagt, dass der Gesammt-Gefässinhalt nach Blutverlusten grösser wird als ursprünglich.

Aus den neueren Arbeiten von Hess[1]) und Erb[2]) geht hervor, dass mit einer Blutdruckerniedrigung eine Concentrationserniedrigung gleichen Schritt hält. Ein Blick auf die Tabellen meiner Versuche zeigt deutlich eine mit der Blutverdünnung fortschreitende Druckerniedrigung. Es wird uns also die bei Oligämie eintretende Plethora nicht allzusehr überraschen.

Dies ist bei Bestimmung der Grenze, bis zu der ein Blutverlust bei gleichgebliebener Gefässfüllung gehen kann, in Betracht zu ziehen: Ein Kaninchen kann demnach nicht ganz $^2/_3$ seiner Blutmenge verlieren, bis der Verblutungstod eintritt.

1) Hess, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79.
2) Erb jun., Ebendas. Bd. 88.



Die Lehre von den Vorgängen bei der Verblutung sagt: Beim Ausströmen einer Blutmenge aus dem Gefässsystem sinkt der Blutdruck rasch, um je nach der Menge des Verlustes in kürzerer oder längerer Zeit zur Norm zurückzukehren. Die Ursache dieser Erholung sei zum Theil[1]) auf die Anpassung der Gefässwände mit Hilfe ihrer Elasticität und vasomotorischen Kräfte[2]) an den verminderten Inhalt, zum Theil[1]) auf die Deckung der Gefässleere durch rasches Rückströmen der Gewebssäfte in die Blutbahn[3]) zurückzuführen.

Die Höhe des mittleren Blutdruckes nach Blutverlusten wäre demnach ausschliesslich von dem Füllungszustande der Gefässe abhängig.

Die Tabellen meiner Versuche lassen sich damit nicht vereinbaren. Trotzdem das Gefässgebiet jeden Blutverlust sofort durch indifferente Kochsalzlösung ersetzt fand, sank in der Regel der Druck treppenförmig nach jeder Verdünnung und stellte sich in der folgenden Pause auf eine mittlere Höhe ein, die tiefer ist als die mittlere Höhe nach der vorhergegangenen Entziehung. In den kurzen Pausen konnten nur geringe, auf die Folgen grösserer Entziehungen keinen störenden Einfluss ausübende Restitutionsvorgänge irgend welcher Art eintreten.

Wir beobachteten die Folgen reiner Oligämie bei Ersatz des verlorenen Blutes durch eine indifferente Lösung. Diese bestehen in einer dem Grade der Oligämie entsprechenden Erniedrigung des mittleren Blutdruckes.

In den Versuchen, bei denen der Druck mit Hg-Manometer verzeichnet wurde, sehen wir — allerdings nur in den höheren Graden der Anämie — sowohl bei erhaltener wie bei fehlender ursprünglicher Gefässfüllung fast regelmässig Wellen im Blutdruck auftreten, bei denen die Wellenberge zuweilen eine grössere Druckhöhe zeigen, als der Druck nach den vorhergehenden Blutentziehungen betrug.

Gewöhnlich zeigen aber dabei die Wellenthäler eine entsprechend stärkere Senkung des Blutdruckes, so dass der mittlere Druck doch entsprechend tiefer liegt.

Diese Blutdruckwellen bei ausgiebigen Blutentziehungen sind bereits von Heidenhain[4]) bei Hunden beobachtet und als Traube-Hering'sche Wellen gedeutet worden.

Ich habe die Gelegenheit benützt, um ihr Verhalten zur Athmung genauer zu beobachten.

Die Dauer einer ganzen Welle betrug durchschnittlich 20 Secunden, ihr Vergleich mit der Athmung zeigte in einigen Fällen ganz geringe, jedoch deutliche Vertiefung und Beschleunigung derselben während der Erhebung des Blutdruckes, Abflachung und Verlangsamung der Athemzüge beim Sinken. Doch auch hier trat in 2 Versuchen genau das umgekehrte Verhältniss zu Tage, bei den meisten Wellen hinwieder konnte absolut kein Zusammenhang zwischen Blutdruckschwankung und Athemänderung constatirt werden.

1) v. Limbeck, Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes. 1896. S. 214.
2) Zunz, Pflüger's Arch. Bd. 67.
3) Regeczy, Ebendas. Bd. 37.
4) Pflüger's Archiv. Bd. 3. S. 521.



Einen weiteren, wenn auch weniger scharf ausgeprägten Einfluss der Oligämie sehen wir auf die Herzschlagzahl ausgeübt. Gleichgiltig, ob der Verlust an Blut durch gleichzeitige Kochsalzinfusion gedeckt wird oder nicht, sehen wir nach den ersten Entnahmen keine oder eine im Sinne der Schlagzahlzunahme auftretende Aenderung, die bei dem hohen Grade der Blutverdünnung einer mässig fortschreitenden Pulsverlangsamung Platz macht.

Wie könnte man sich das Phänomen der Druckverminderung durch Blutverarmung erklären?

Die Auffassung, dass durch die mangelhafte Füllung des Gefässsystems das Sinken des Blutdruckes eintrete, lässt sich nicht auf die Versuche anwenden, wo der Gefässinhalt immer gleich bleibt, beziehungsweise sogar eine Zunahme erfährt.

Die Grösse des Blutverlustes bestimmt die Höhe des mittleren Blutdruckes, den Resten des Blutes im Thierkörper entsprechen bestimmte Höhen. Das Blut selbst besitzt die Eigenschaft, den Tonus im Gefässapparat automatisch zu reguliren, einer bestimmten Menge normalen Blutes entspricht ein bestimmter Blutdruck.

Ohne eine bestimmte Erklärung für das Wesen dieser Eigenschaft geben zu können, halte ich 3 Annahmen für möglich.

1. Durch die Verdünnung mit Kochsalzlösung wird das Blut in seinen physikalischen Eigenschaften geändert. Durch den Wegfall der zelligen Bestandtheile und der Eiweisskörper des Plasmas leidet die innere Reibung, die Viscosität. Damit wird der Widerstand im Gefässsystem verringert, damit auch der Blutdruck.

2. In dem Maasse, wie die Zahl der Erythrocyten werden bei den Verblutungsversuchen sämmtliche Theile des Blutes vermindert. Damit auch die Ernährung und Sauerstoffversorgung der verschiedenen Centren, die ja fortgesetzt des Zuflusses frischen Blutes bedürfen.

3. Das Studium über innere Secretion hat die Wahrscheinlichkeit gebracht, dass gewisse drüsige Organe durch Absonderung in das Blut dem Körper einen Stoff liefern, der den Blutdruck beeinflusst. Es wäre möglich, dass diese Secrete, als „specifische Reizstoffe“ im Blute enthalten, analog wie die die Athmung automatisch regulierende Kohlensäure wirkend, nach der Concentration, in der sie vorhanden sind, den Blutdruck automatisch reguliren. Durch die Verdünnung des Blutes träte gleichzeitig eine Verdünnung der darin enthaltenen „specifischen Reizstoffe“ ein, deren Reizwirkung entsprechend der Verdünnung kleiner würde.

Zusammenfassung.

Kaninchen sterben infolge acuten Verlustes von Blut bei erhaltener Gefässfüllung durch gleichzeitigen Ersatz des verlorenen Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung (0,8 pCt.), wenn der Verlust nicht ganz $^2/_3$ der ursprünglichen Menge des unverdünnten Blutes beträgt.

Kaninchen, die ohne diesen Ersatz des verlorenen Blutes unter gleichen Vehältnissen verblutet werden, können ebenfalls bis $^2/_3$ ihres Blutes bis zum Eintritt des Todes verlieren.



Die angestrebte Erhaltung der ursprünglichen Gefässfüllung durch physiologische Salzlösung hat demnach auf die Folgen acuter Blutverluste keinen Einfluss.

Erleidet ein Kaninchen einen Blutverlust, der gleichzeitig durch Infusion der gleichen Menge physiologischer Salzlösung gedeckt wird, so bleibt nicht das ursprüngliche Blutvolumen bestehen, sondern es tritt eine Vergrösserung desselben und weitere Verdünnung des Gefässinhaltes durch Rückströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn ein.

Trotz der Füllung dieser Gefässe sinkt bei successiven, in kurzen Intervallen erfolgten Blutverlusten der mittlere Blutdruck treppenförmig entsprechend dem Grade des Verlustes an Blut, während die Herzschlagzahl ohne anfänglich wesentliche Aenderung in den höheren Graden der Anämie eine fortschreitend geringe Verminderung erfährt.

Nicht die Gefässfüllung, sondern der Gehalt des Gefässsystems an normalem Blute bestimmt die Höhe des mittleren Blutdruckes unmittelbar nach Blutverlusten.

Das normale Blut bedingt durch seine Anwesenheit und Concentration die Stärke des Gefässtonus. Ob durch seine physikalischen Eigenschaften, durch Ernährungsverhältnisse oder specifische Reizstoffe bleibt unentschieden.



XXV.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock (Director: Prof. Dr. R. Kobert).

Beiträge zur Toxikologie des Knollenblätterschwammes.

Von

Dr. med. **Fritz Rabe**, Assistenten des Institutes.

Der Knollenblätterschwamm — Amanita phalloides — hat infolge seiner Aehnlichkeit mit dem Champignon und seiner weiten Verbreitung zu zahlreichen Vergiftungen geführt. Der Pilz tritt in mehreren Varietäten auf, deren Benennung ziemlich wechselnd ist; auch über die Giftigkeit der einzelnen Varietäten lauten die Angaben verschieden. Allgemein als giftig angegeben werden die im Frühjahr gefundene Amanita verna (Bulliard) mit weissem Hut und die Amanita citrina var. Mappa mit gelbem Hut. Als ungiftig wird eine Varietät angegeben, die meist Amanita junquillea genannt wird; Synonyma für diese sind Amanita vernalis (Gillet) und Amanita vernifera (Roumeguère). Da die vorhandene Literatur, auch die botanischen Atlanten, auf die wichtige Frage, welche Varietäten der Amanita phall. sind giftig, welche nicht, und woran kann man die giftigen von den ungiftigen unterscheiden, keine befriedigende Auskunft giebt, wandten wir uns mit der Bitte um Belehrung in dieser Frage an einen der besten Pilzkenner, Herrn Dr. R. Ferry, Herausgeber der Revue Mycologique, der uns getrocknete Pilze gütigst lieferte und uns folgendes mitteilte: Giftige Abarten der Amanita phalloides sind

1. Die Amanita verna (Buillard), die völlig weiss ist und sich von der Amanita phalloides nur durch eine sie weiter einscheidende Hülle unterscheidet.

2. der Verna sehr ähnlich ist die Amanita virosa, ihr Stiel ist mehr faserig, ihr Hut von ovaler, häufig unregelmässiger Form.

3. Die Amanita viridis, eine grasgrüne Varietät.

4. Die Amanita citrina var. Mappa, die sich von der ungiftigen Amanita junquillea (Quelet) nur durch geringfügige Eigenthümlichkeiten abhebt. Das Hauptmerkmal ist die Form des Bulbus, der bei der junquillea längsoval und oben von einem Häutchen begrenzt ist, das sich eng an die Basis des Stammes anlehnt; die Mappa dagegen hat einen breiten Bulbus, der sich in einer gut ausgeprägten Furche vom Stamm absetzt. Ferner ist die junquillea, die früher im Jahre vorkommt, im ausgewachsenen Zustande an der Seite gestreift und trägt oft keinen Ring. Bis auf diese



geringfügigen Unterschiede gleichen sich die giftige und die ungiftige Art sehr in Form und Farbe; beide sind intensiv gelb gefärbt.

Weniger gebräuchliche Namen für die Amanita junquillea sind Amanita vernalis (Gillet) und Amanita vernifera (Roumeguère).

Wir halten diese kurzen botanischen Vorbemerkungen für nothwendig, weil sie zeigen, wie geringfügig — für einen Laien sicher kaum erkennbar — der Unterschied ist zwischen essbaren Amaniten und der Abart der Amanita phalloides, die tödtliche Vergiftungen hervorrufen kann. Man wird also in praxi vor dem Genuss sämmtlicher dem Knollenblätterschwamm ähnlichen Amanitenarten dringend warnen müssen.

Eine von Prof. Kobert in Eulenburg, Realencyklopädie 4. Aufl. S. 382 einem Artikel über Amanita phalloides beigegebene Abbildung der wichtigsten Varietäten von Amanita phalloides bedarf nach Ferry einer Verbesserung, indem die für Amanita vernalis gegebene Darstellung nicht zutreffend ist. Nach Angabe von Prof. Lindau, Pilzkustos am Kgl. botanischen Garten, Berlin sind jedoch sämmtliche Abbildungen richtig. Eine in demselben Artikel angeführte Untersuchung von Vogt über den Knollenblätterschwamm ist leider nicht zum Druck gekommen. Das ihn betreffende Citat ist umzuändern. Vogt hat in seiner Dissertation[1]) das Cholin behandelt und kommt auf den Knollenblätterschwamm nur beiläufig zu sprechen.

Die ersten Untersuchungen über die wirksamen Bestandtheile des Knollenblätterschwammes hat Kobert[2])[3]) angestellt; er fand, dass im Pilz mindestens zwei Giftstoffe enthalten sind, ein hämolytisch wirkendes Gift, das er Phallin nannte und zu den damals sogenannten Toxalbuminen rechnete, und ein oder mehrere alkaloidische Stoffe, die er später beschrieb.

In den letzten zehn Jahren haben sich nur amerikanische Autoren sehr eingehend mit derselben Frage beschäftigt. Abel und Ford[4])[5])[6])[7]) geben an, dass die Amanita phalloides zwei Giftstoffe enthält, die sie Amanita-Hämolysin und Amanita-Toxin genannt haben. Für die Giftwirkung auf Thier und Mensch machen sie in erster Linie ihr Amanita-Toxin verantwortlich; das Hämolysin soll nur ausnahmsweise giftig wirken, da es in der Regel vom Magensaft zerstört werde. Das Hämolysin ist nach ihren Untersuchungen ein pentosenhaltiges, Schwefel und Stickstoff enthaltendes Glykosid, das in reinem Zustande sehr zersetzlich ist. Die Giftstoffe haben sie aus einem wässrigen Pilzauszuge, den sie durch Zusatz von Uranacetat in alkalischer Lösung von den Eiweissstoffen befreit hatten, durch ein ziemlich complicirtes Verfahren dargestellt, indem sie das Hämolysin mehrmals nacheinander mit basischem Bleiacetat, Kupferacetat, Uranacetat und absolutem Alkohol

1) K. Vogt. Kritische Beiträge zur Cholinforschung, J. D. Rostock, 1909.

2) Petersburger med. Wochenschr. 1891. XVI, S. 463, 471.

3) Lehrbuch der Intoxicationen. 2. Aufl. Bd. II. S. 623, 625.

4) On the poisons of Amanita phalloides. Journal of biolog. chemistry Vol II. S. 273, ref. im Centralblatt f. Physiologie 1907. S. 312.

5) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. 1908. Supplementband, S. 8.

6) Journal of biolog. Chemistry Vol. III. S. 279. Ref. in Jahresber. Fortschr. d. Thierchemie 1908. S. 802.

7) Journ. of Pharm. and exp. Therap. Vol. II. No. 2. 1910. p. 145 und No. 4. 1911. p. 285.



ausfällten, während das Toxin, das durch basisches Bleiacetat nicht gefällt wurde, sich durch mehrfaches Niederschlagen mit Phosphorwolframsäure isoliren liess. Das rein dargestellte Hämolysin löste Blutkörperchen noch in einer Verdünnung 1 : 300000; das Toxin tödtete Kaninchen unter den typischen pathologisch anatomischen Veränderungen.

Diese Angaben über ein Amanita-Hämolysin sind die erste Bestätigung der Angabe Kobert's, dass Amanita phalloides ein Hämolysin enthält. Kobert hat seit 1891 recht oft sowohl in Russland als in Deutschland frische und getrocknete Exemplare des Knollenblätterschwammes auf diese Substanz untersucht und gefunden, dass ihre Menge im Pilz beträchtlichen Schwankungen unterworfen, ja dass sie manchmal kaum nachweisbar ist.

I. Versuche mit Amanita phalloides.

Um uns in einem Vorversuch zu orientiren, ob die uns übersandten Pilze überhaupt giftig waren, wurden einem Huhn am 10. 11. 10 3—4 kleingeschnittene Exemplare verfüttert, die es spontan auffrass. Am 12. 11. Dunkelwerden des Kammes (Cyanose), Schwanken auf den Beinen. Nach 48 Stunden Tod. Befund: Unter dem äusseren und inneren Herzbeutelblatt punktförmige Blutungen; Leber von starkem Fett- und Blutgehalt. Dieser Versuch beweist, dass die Stammart unseres Pilzes auch im getrockneten Zustande und bei innerlicher Darreichung erhebliche Giftwirkung besitzt.

Das Material wurde immer in der Weise verarbeitet, dass zuerst als Stammlösung ein 5proc. wässriger Pilzauszug hergestellt wurde. 5 g der feingeschnittenen getrockneten Pilze wurden in einem Mörser unter langsamem Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung zu einer gleichmässigen Paste verrieben und diese unter allmählichem Zusatz von Kochsalzlösung zu einer Pseudoemulsion umgewandelt, deren Menge auf 100 ccm gebracht wurde. Von vornherein waren dem Ganzen zur Conservirung einige Tropfen Toluol oder Chloroform zugesetzt. Nach 4stündigem Stehen bei 37° wurde filtrirt und es ergab sich eine klare, leicht gelbliche Flüssigkeit, die bei längerem Stehen nachdunkelte. Ein mit destillirtem Wasser hergestellter Stammauszug zeigte dieselben Wirkungen wie die Auszüge mittels Kochsalzlösung.

Der gesammte Pressrückstand wurde mehrmals an Hühner verfüttert, die aber nicht erkrankten; die wirksamen Stoffe waren also in den wässrigen Auszug übergegangen.

Der Stammauszug reagirte schwach sauer. Von Eiweissreactionen war die Millonreaction schwach positiv, die Schwefelbleireaction ergab nach längerem Kochen eine Schwärzung, die Biuretreaction war stets negativ.

1. Thierversuche mit dem Stammauszug.

1. Kaninchen von 1600 g erhält am 31. 10. subcutan 5 ccm = 0,25 g Pilzsubstanz. Das Thier stirbt binnen 12 Stunden ohne auffallende Erscheinungen.

Befund: An der Einstichstelle ein starkes hämorrhagisches Oedem; punktförmige Blutungen in der Magenschleimhaut; der Harn ist eiweisshaltig, frei von Blut.

Mikroskopisch: In der Leber mittlerer Fettgehalt, über die Läppchen gleichmässig vertheilt; keine Degenerationserscheinungen. In der Niere wenig feintropfiges



Fett in der Henle'schen Schleife; in einigen Kanälchenquerschnitten granulirte Cylinder.

2. Kaninchen von 2060 g. 1 ccm = 0,05 g Pilzsubstanz in die Ohrvene eingespritzt, wirkt binnen einer Minute tödtlich, indem Gerinnung in den Gefässen entsteht.

3. Kaninchen von 1800 g erhält intravenös 1 ccm eines zehnfach verdünnten Stammauszuges = 0,005 g Pilz. Nach der Einspritzung einige Minuten lang sehr starke Beschleunigung der Athmung und Seitenlage. Das Thier stirbt nach $1^1/_2$ Stunden.

Befund: Gleich nach dem Tode Gerinnsel in den Lungengefässen und in der Cava inferior. Keine Ergüsse in den serösen Höhlen, keine Blutungen in den serösen Häuten.

Mikroskopisch: Leber stark fetthaltig, aber ohne Degenerationserscheinungen. Niere: sehr wenig Fett in den Epithelien der Tubuli contorti, etwas mehr in denen der Henle'schen Schleife.

4. Schwarze Katze. 2 ccm des 50fach verdünnten Stammauszuges = 0,002 g Pilz werden in die Vena jugularis eingespritzt. Das Thier liegt die folgenden Stunden dauernd und schläft; Harn abends eiweisshaltig. Nach 24 Stunden Harn deutlich eiweisshaltig, nach 48 Stunden schwach eiweisshaltig, nach 72 Stunden wieder eiweissfrei. Andere Erscheinungen sind nicht aufgetreten.

5. Ein kleiner Fisch bleibt während eines 48stündigen Aufenthalts in 2 Liter Wasser + 5 ccm Stammauszug gesund.

2. Hämolyse-Versuche.

Die Versuche wurden immer so angestellt, dass von einer 2- oder 5proc. Aufschwemmung von Blut oder gewaschenen Blutkörperchen in physiologischer NaCl-Lösung 5 ccm mit 5 ccm NaCl-Lösung, die eine bestimmte Menge des Pilzauszuges enthielten, zusammengebracht und bei Zimmertemperatur beobachtet wurden. Bedingungen, die die Hämolyse beeinflussen konnten, wie saure Reaction u. ä., wurden natürlich ausgeschaltet.

1. 5proc. Aufschwemmung von menschlichem Placentarblut.

1. 5 ccm Blut	+ 5 ccm NaCl,	enthaltend	0,05 g	Pilzsubstanz
2. 5 „ „	+ 5 „ „	„	0,025 g	„
3. 5 „ „	+ 5 „ „	„	0,01 g	„
4. 5 „ „	+ 5 „ „	„	0,005 g	„
5. 5 „ „	+ 5 „ „	Controle.		

Ergebniss: Bei 1. und 2. sofort totale Hämolyse, bei 3. totale Hämolyse nach 20 Minuten, bei 4. nach 12 Stunden.

2. 5proc. Aufschwemmung von Placentarblut.

1. 5 ccm Blut	+ 5 ccm NaCl,	enthaltend	0,002 g	Pilzsubstanz
2. 5 „ „	+ 5 „ „	„	0,001 g	„
3. 5 „ „	+ 5 „ „	„	0,0005 g	„
4. 5 „ „	+ 5 „ „	Controle.		

Ergebniss: Totale Hämolyse bei 1. nach $2^1/_4$, bei 2. nach 6, bei 3. nach 24 Stunden.

Der Pilzauszug bewirkt also auf Pilzsubstanz umgerechnet totale Hämolyse einer 5proc. Placentarblutaufschwemmung noch in einer Verdünnung von 1 : 20000.



Bei Wiederholung des Versuches mit dem Blut einer tuberculösen Leiche trat totale Hämolyse bei einer Verdünnung 1 : 5000, bei einer Verdünnung von 1 : 10000 nur noch partielle ein.

Bei Versuchen mit dem Blut verschiedener Thierarten erwies sich als sehr empfindlich gegen das hämolytische Gift das Blut von Kaninchen, Meerschweinchen, Katze und Igel. Bei einem Versuch mit einer 5 proc. Igelblutaufschwemmung trat noch totale Hämolyse in einer Verdünnung 1 : 500000 auf.

Das Blut von Hammel, Rind, Pferd, Taube, Fisch, Frosch und Kröte erwies sich als weniger empfindlich. Die Hämolyse war stets nur unvollständig.

Bei dem Blute von Hammel, Taube und Fisch trat gleichzeitig mit der Hämolyse eine MetHb-Bildung auf, kenntlich an einer braunen Verfärbung der Blutlösung und dem Auftreten des Absorptionsstreifens des MetHb im spectroskopischen Bilde. Auch Faust[1]) beobachtete MetHb-Bildung bei Hämolyse.

Mit der gleich zu erwähnenden gereinigten wirksamen Substanz gelang es uns nie, MetHb-Bildung zu erzielen, ebensowenig trat eine solche auf, wenn die Blutkörperchenaufschwemmung durch eine Blutlösung in destillirtem Wasser ersetzt wurde. Eine Erklärung dieses auffallenden Verhaltens vermögen wir nicht zu geben.

Die Blutkörperchen von Thieren, die in Aethernarkose gestorben waren, waren stets viel empfindlicher als solche normaler Thiere.

3. Die wirksamen Bestandtheile.

Nachdem festgestellt war, dass der Pilzauszug für Warmblüter sehr giftig ist und Blutkörperchen schon in sehr starker Verdünnung auflöst, musste untersucht werden, ob eine oder mehrere wirksame Substanzen vorhanden sind. Durch mehrere Fällungsmethoden gelang es leicht, zwei Giftstoffe von einander zu trennen.

a) Alkoholfällung.

1. Bei Zusatz der 10 fachen Menge Alkohol zu einer bestimmten Menge Pilzauszug entstand ein weisslicher, feinflockiger Niederschlag. Dieser wurde abfiltrirt, auf dem Filter mit Aether gewaschen und in einer dem gefällten Pilzauszuge gleichen Menge NaCl-Lösung wieder gelöst. Das Filtrat wurde nach Verdunsten des Alkohols in der gleichen Menge NaCl-Lösung aufgenommen. Bei einer 2 proc. Kaninchenblutaufschwemmung ergab 1 ccm des aufgenommenen Alkoholniederschlags totale Hämolyse in 2 Minuten, 5 ccm des aufgenommenen Filtrates bewirkten keine Hämolyse in 24 Stunden. Der hämolytische Körper war also vollständig in den Alkoholniederschlag übergegangen.

Quantitativ wurde festgestellt, dass 20 ccm Stammauszug 160 mg alkoholfällbare und 455 mg alkohollösliche Substanz enthielten. Auf Pilzsubstanz umgerechnet, enthält also der wässrige Auszug des ge-

1) Ueber das Crotalotoxin aus dem Gifte der nordamerikanischen Klapperschlange. Leipzig 1911.



trockneten Pilzes 16 pCt. alkoholfällbare und 45,5 pCt. alkohollösliche Bestandtheile.

Beide Bestandtheile wurden nun einzeln weiter untersucht.

Ein Kaninchen von 1500 g erhält 2 ccm des aufgenommenen Alkolholniederschlages subcutan; nach 24 Std. gestorben, kurz vor dem Tode heftige Krämpfe. Der Harn enthält reichlich Eiweiss. Bei der Section nichts Auffälliges. Mikroskopisch: die Leber ist von starkem Blut- und Fettgehalt. Das sehr reichlich vorhandene Fett bevorzugt die Peripherie der Läppchen, wo fast jede Zelle mindestens einen grossen, meist auch noch mehrere kleine Fetttropfen enthält. Im Centrum der Läppchen ist das Fett feintropfig. An den Zellkernen nichts Auffälliges. Die Niere enthält sehr feintropfiges Fett in der Henle'schen Schleife und den Epithelien der Sammelröhren. Kerne unverändert.

Zwei Frösche (Temporariae) erhalten ½ ccm und 2 ccm des aufgenommenen Alkoholniederschlages in den Rückenlymphsack. In 48 Std. an den Thieren nichts Auffälliges.

Der Alkoholniederschlag ergab ebenso wie der Stammauszug Hämolyse sämmtlicher untersuchten Blutarten, nur war seine Wirkung etwas schwächer.

Schon diese Thatsache spricht sehr gegen den von Abel und Ford (l. c.) behaupteten Glykosidcharakter des Hämolysins, da Glykoside in Alkohol überzugehen pflegen. Das Hämolysin ist eine alkoholfällbare Substanz, also vielleicht in die Gruppe der eiweissartigen Stoffe (Enzyme, Toxine etc.) zu rechnen. Hierfür spricht auch die positive Millon- und Schwefelbleireaction des aufgenommenen Alkoholniederschlages. Die Biuretreaction ist allerdings ebenso wie beim Stammauszuge negativ.

Der Alkoholniederschlag ist gegen Trocknen und Erhitzen sehr empfindlich. Wird er völlig getrocknet und dann wieder in Kochsalzlösung gelöst, so hat er seine hämolytische Kraft bis auf einen geringen Rest verloren. Kochen eine Minute lang vernichtet die hämolytische Wirkung vollständig, ebenso Erwärmen auf 70° für 30 Min. und auf 65° für 6 Std. Erwärmen auf 60° 30 Min. lang ist dagegen ohne Einfluss auf die Hämolyse. Auch die Giftwirkung am Thier geht durch stärkeres Erwärmen verloren. 1 ccm Alkoholniederschlag intravenös tödten ein Kaninchen von 1500 g binnen 2 Min. unter Krämpfen. 2 ccm vom selben Alkoholniederschlag, aber 30 Min. auf 70° erhitzt, bleiben einem anderen Kaninchen von 1500 g intravenös eingespritzt ohne Wirkung, nur der erste Harn nach der Injection enthält Albumosen.

Erwärmen auf diejenigen Temperaturen, die das Eiweiss coaguliren, vernichtet also die Wirkung des Hämolysins, ebenfalls ein Beweis gegen seine Glykosidnatur.

Versuche, das Hämolysin durch die Anaphylaxiereaction als Eiweisskörper nachzuweisen, führten zu keinem Ergebniss.

Nach mehrfachen Angaben ist eine Immunisirung gegen die Giftwirkung des Knollenblätterschwammes möglich. Radais-Sartory[1]) erreichten durch häufige Einspritzungen von Pilzpresssaft in die Bauchhöhle,

---

1) Sur l'immunisation du lapin contre le poison des Amanites à phalline. Comptes rendus, 151, 1910, No. 2.

dass ein Kaninchen nach viermonatlicher Behandlung 9 ccm vertrug, während ein anderes an 8 ccm binnen 24 Std. gestorben war. Wurde die Behandlung einen Monat ausgesetzt, so war die Giftfestigkeit wieder verschwunden.

Auch Calmette[1]) berichtet über erfolgreiche Immunisirung. Ford[2]), dessen Arbeiten mir leider nicht zugängig waren, giebt an Kaninchen activ und passiv immunisirt zu haben.

Im gleichen Sinne lässt sich eine Beobachtung von uns deuten. Kaninchen von 2000 g erhält am 4. 11. 1 ccm des zehnfach verdünnten aufgenommenen Alkoholniederschlages intravenös. 5. 11. Harn schwach eiweisshaltig, 1 ccm einer 5 fachen Verdünnung intravenös. 6. 11. Harn eiweisshaltig. 7. 11. Harn eiweissfrei. 8. 11. $1/2$ ccm unverdünnnt intravenös. 9. 11. Im Harn Spuren Eiweiss. 10. 11. 1 ccm unverdünnt intravenös. 11. 11. Der Harn enthält Eiweiss und Hämoglobin, ebenso am 12. Am 14. 11. Harn wieder frei von Eiweiss und Blut. 18. 11. Beim Versuche wieder einzuspritzen wird die Vene verfehlt und es kommt sehr wenig (ca. $1/4$ ccm der unverdünnten Lösung) in die Ohrarterie. Das Thier stirbt binnen 1 Min. unter Krämpfen. Section völlig negativ. Anaphylaxiereaction?

Das Thier hatte also bei Behandlung mit steigenden Dosen intravenös 1 ccm des unverdünnten Körpers vertragen, an der gleichen Dose war ein anderes Kaninchen in 2 Min. gestorben. Die Blutkörperchen des Thieres wurden ebenso schnell wie die eines nicht vorbehandelten in vitro aufgelöst, hatten also keine Giftfestigkeit erworben, ebensowenig hatte das abcentrifugirte Serum, zu Blut-Giftmischungen zugesetzt, hemmende Wirkungen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich Leber, Niere als schwach fetthaltig, in einigen Sammelröhren fanden sich Cylinder. Degeneration der Epithelien war nirgends zu sehen.

Der alkohollösliche Bestandtheil. Schon im Vorversuch nach der Alkoholfällung hatte sich gezeigt, dass die alkohollöslichen Bestandtheile keine Wirkung auf Blutkörperchen ausüben; wenn ihnen eine Giftwirkung zukam, musste also ausser dem Hämolysin noch ein anderer Giftkörper im Pilzauszuge vorhanden sein.

Nach Verdunsten des Alkohols wurde der Rückstand unter Zusatz eines Tropfens Ammoniak mit Aether ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand des Aethers lieferte eine wachsartige Masse, die an salzsaures Wasser keine die Alkaloidreaction gebenden Stoffe abgab.

Der schon mit Aether vorbehandelte Verdunstungsrückstand wurde nun mit Chloroform ammoniakalisch ausgezogen. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms lieferte eine wachsartige Masse. Ein Auszug aus dieser mit salzsaurem Wasser gab mit Phosphormolybdänsäure einen geringen flockigen Niederschlag. Es ist also ein chloroformlösliches Alkaloid vorhanden. 2 ccm davon einem Frosch in den Rückenlymphsack gespritzt bleiben ohne Wirkung.

Der weder in Aether noch in Chloroform lösliche Theil des Rückstandes wurde zur Entfernung des Ammoniak eingedunstet und in salzsaurem Wasser aufgenommen, er löste sich mit gelblicher Farbe.

1) Referirt von Ferry, Revue Mycologique, 1905, S. 1.

2) Ford, Journal of Infectious Diseases III, 1906 und V, 1908.



Der wasserlösliche Theil des Rückstandes giebt sehr stark alle Alkaloidreactionen nämlich die Reactionen mit Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Esbach, Mayer, Picrolonsäure, Jodjodkalium, Dragendorff, Kraut, Kiliani (braunroter Ring). Damit ist erwiesen, dass die Hauptmenge des Alkaloids analog dem Muskarin weder in Aether noch in Chloroform löslich ist.

Die Untersuchung auf reducirende Substanzen ergiebt Schwärzung einer ammoniakalischen Silbernitratlösung beim Erwärmen und Entfärbung einer Lösung von Goldchorid. Die Fehling'sche Probe direkt ist negativ, nach längerem Zerkochen der Substanz mit Salzsäure tritt aber ein rother Niederschlag auf. Die reducirenden Substanzen dürften zu den Pilzzuckern gehören.

Kaninchen von 1100 g erhält subcutan 2 ccm wasserlösliches Alkaloid, entsprechend etwa 15 ccm Stammauszug, Tod nach 12 Std. ohne auffallende Erscheinungen. Befund: Ergüsse in den Brusthöhlen und in der Bauchhöhle, Stauungsleber; punktförmige Blutungen in der Schleimhaut des Magens und oberen Dünndarmes. Mikroskopisch: Stauungsleber mit geringem Fettgehalt, keine Degenerationserscheinungen. Niere enthält sehr wenig Fett in der Henleschen Schleife. Die Musculatur des Herzens enthält feintropfiges Fett.

Katze von 2000 erhält subcutan 1 ccm Alkaloid, entsprechend 2,5 ccm Stammauszug; Tod nach 13 Std., vorher keine Erscheinungen, Pupillen mittelweit. Section völlig negativ. Mikroskopisch ziemlich reichlicher Fettgehalt der Leber. Starker Fettgehalt der gewundenen Harnkanälchen, Exsudate in den Bowman'schen Kapseln, reichlicher feintropfiger Fettgehalt der Herzmuskelfasern.

2 Frösche, die wasserlösliches Alkaloid, entsprechend 2 und 4 ccm Stammauszug in den Rückenlymphsack bekommen, sterben binnen 48 Std.

An dem am Williams'schen Apparat arbeitenden isolirten Froschherzen bewirkt ein Zusatz von 1 ccm Alkaloid zur Ringerlösung binnen $^1/_2$ Min. completten diastolischen Stillstand des Herzens, der durch einige Tropfen einer Atropinlösung in wenigen Secunden vollständig beseitigt wird.

An dem im lebenden Frosch freigelegten Herzen bewirkt das Alkaloid, unter die Oberschenkelhaut eingespritzt, unter starker Peristaltik ein Heruntergehen der Pulszahl auf $^1/_3$ der Ausgangswerthe, dabei ist die Diastole sehr stark ausgebildet. Ein Tropfen Atropinlösung aufs Herz gebracht lässt die Pulszahl bei kräftiger Systole sehr rasch wieder in die Höhe gehen.

Der von uns untersuchte Knollenblätterschwamm enthält also in reichlicher Menge ein der Hauptmenge nach in Aether und Chloroform unlösliches Alkaloid, das Warmblüter und Kaltblüter rasch tödtet und auf das Froschherz muskarinartige Wirkungen ausübt.

b) Bleifällungen.

20 ccm des Stammauszuges werden durch 5 ccm Bleizucker gefällt. Es entsteht ein voluminöser Niederschlag, der abfiltrirt, auf dem Filter mit bleihaltigem Wasser gewaschen und dann mit Natriumcarbonat umgesetzt wird, es ergiebt sich eine dunkelbraune Flüssigkeit.

Das Bleizuckerfiltrat giebt mit Bleiessig einen weisslichen Niederschlag, der mit Natriumcarbonat umgesetzt wird.



Das Bleiessigfiltrat wird mit Schwefelsäure entbleit; es giebt stark alle Alkaloidreactionen.

Eine schwarze Katze erhält subcutan den durch Bleizucker ausgefällten Körper nach vorheriger Beseitigung des Bleies; nach 20 Std. ohne auffallende Erscheinungen gestorben. Bei der Section nichts Auffälliges. Bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich die Leber als fettfrei; die Nierenrinde ist stark fetthaltig mit grossen Tropfen in den Epithelien der Tubuli contorti; in der Henle'schen Schleife wenig staubförmiges Fett. In den erweiterten Kapselräumen vieler Glomeruli finden sich Exsudate, in vielen geraden Harnkanälchen körnige Cylinder.

Der Bleizuckerniederschlag wirkt stark hämolytisch, wenn auch schwächer als der Stammauszug.

Der Bleiessigniederschlag aus dem Bleizuckerfiltrat bleibt, einem Kaninchen eingespritzt, ohne Wirkung, ebenso wenig löst er Blutkörperchen auf.

Auch durch Bleizucker lässt sich also wie durch Alkohol der hämolytische Giftkörper ausfällen und zwar so vollständig, dass eine zweite Fällung mit Bleiessig keine hämolysirenden Bestandtheile mehr ausfällt. Das Alkaloid bleibt im Filtrat.

Aus dem wieder aufgenommenen Alkoholniederschlag lässt sich durch Bleizucker das Hämolysin nochmals niederschlagen, aber nur unter starker Abschwächung seiner Wirkung und nicht ganz vollständig, da das Bleizuckerfiltrat noch einige, allerdings sehr schwache hämolytische Wirkung hat. Auch Bleiessig schlägt das Hämolysin nieder, aber nur unter starkem Verlust an hämolytischer Kraft. Aus dem Alkoholfiltrat lässt sich durch Bleizucker noch eine kleine Menge Hämolysin niederschlagen, Alkohol fällt es also nicht quantitativ. Wurden die Bleiniederschläge mit Schwefelsäure entbleit, so erlitten sie eine viel stärkere Einbusse an hämolytischer Wirkung als wenn hierzu Natriumcarbonat oder Natriumphosphat verwendet wurde.

c) Fällung mit Uranacetat.

25 ccm Stammauszug wurden mit gesättigter wässeriger Uranacetatlösung gefällt unter Zusatz von soviel Natriumcarbonat, dass die Lösung stets alkalisch blieb. Niederschlag und Filtrat gaben positive Millonreaction. Das Filtrat wurde nun mit Bleiessig gefällt und der Bleiessigniederschlag mit Natriumphosphat umgesetzt. 2 proc. Meerschweinchenblutaufschwemmung.

1. 5 ccm Blut + 5 ccm NaCl-lösung Controle
2. 5 „ „ + 5 „ , enthaltend 1 ccm Uranacetatniederschlag nach Entfernung des Uran,
3. 5 „ „ + 5 „ , enthaltend 1 ccm Uranfiltrat,
4. 5 „ „ + 5 „ , enthaltend 1 ccm Bleiessigniederschlag,
5. 5 „ „ + 5 „ , enthaltend 5 ccm Bleiessigfiltrat,
6. 5 „ „ + 5 „ Controle,

Ergebniss. Bei 2. und 3. Hämolyse nach 3 Min., bei 4. Hämolyse nach 30 Min., bei 1., 5., 6. keine Hämolyse nach 24 Std.

Das Bleiessigfiltrat giebt stark alle Alkaloidreactionen; 5 ccm tödten ein Kaninchen in 48 Std. Mikroskopisch fand sich auffallend starker



Fettgehalt der Leber ohne Degenerationserscheinungen an den Kernen, Fett in der Niere in den Epithelien der Henle'schen Schleife und der Tubuli contorti, körnige Cylinder in den Querschnitten zahlreicher Harnkanälchen.

Die Fällung mit Uranacetat ergab also beträchtliche Mengen des Hämolysins im Uranacetatniederschlag, im Filtrat und im Bleiessigniederschlag aus diesem. Diese Methode, die wir genau nach den Vorschriften von Abel und Ford (l. c.) ausgeführt haben, fällt also das Hämolysin sehr unvollständig aus. Von der Angabe dieser Autoren, dass Uranacetat nur die Eiweisskörper fällt und dass das Hämolysin erst in den Bleiessigniederschlag übergeht, haben wir uns nicht überzeugen können.

II. Versuche mit Amanita Mappa.

Die getrockneten Pilze, die wir ebenfalls Herrn Dr. Ferry verdanken, wurden ebenso wie die Exemplare von Amanita phalloides verarbeitet. Sie zeichneten sich durch einen höheren Gehalt an Schleimstoffen aus. Der Stammauszug gab keine Millonreaction, aber positive Schwefelbleireaction nach längerem Kochen; ebenso verhielt sich der Alkoholniederschlag aus dem Stamm.

1. Kaninchen von 1800 g erhält subcutan 2 ccm Stammauszug, die binnen 72 Stunden ohne Wirkung bleiben. Darauf 5 ccm aufgenommenen Alkoholniederschlag subcutan; am folgenden Tage Harn frei von Eiweiss, nochmals 5 ccm. Nach 36 Std. unter heftigen Krämpfen gestorben, im Harn reichlich Albumosen.

Section: Im linken Oberbauch Fibrinbelag des Bauchfells, sonstiges Bauchfell glatt. Im übrigen kein krankhafter Befund. Mikroskopisch findet sich ein starker Fettgehalt der Herzmusculatur, stellenweise mit Verlust der Querstreifung und Körnelung des Protoplasmas, geringer Fettgehalt der Leber, Vacuolen im Protoplasma zahlreicher Epithelien der Tubuli contorti ohne Fettgehalt.

2. Grosses Kaninchen, 2020 g, erhält subcuten 10 ccm aufgenommenen Alkoholniederschlag; am folgenden Tage Harn frei von Eiweiss, 3 ccm intravenös. Gestorben nach 30 Std. ohne auffallende Erscheinungen.

Section: Hepatisation des linken Oberlappens, Fibrinbelag des Pericards; sonst nichts Auffälliges. Mikroskopisch findet sich geringer Fettgehalt der Herzmusculatur, mittlerer Fettgehalt der Leber, die Centra der Läppchen bevorzugend, geringer feintropfiger Fettgehalt der Henle'schen Schleife.

Versuche mit Blutaufschwemmungen ergaben, dass der Stammauszug und der Alkoholniederschlag auch hämolytische Wirkung haben, aber an Stärke der Wirkung weit hinter den Auszügen aus Amanita phalloides zurückstehen. Bei einer 2 proc. Meerschweinchenblutaufschwemmung bewirkte der Mappa-Stammauszug totale Hämolyse bis zu einer Verdünnung 1 : 4000, auf Pilzsubstanz berechnet. Als auffallender Unterschied von dem Verhalten der Phalloides-Auszüge trat bei allen untersuchten Blutarten gleichzeitig mit der Hämolyse eine Agglutination der ausgelaugten Blutkörperchen ein.

Der alkohollösliche Theil des Pilzauszuges gab stark alle Alkaloidreactionen; auch die Proben auf reducirende Substanzen waren positiv.



Kaninchen, 1550 g, bekommt subcutan innerhalb 5 Tagen Alkaloid, entsprechend im ganzen 25 ccm Stammauszug. Am 6. Tage ohne auffallende Erscheinungen gestorben.

Section ergiebt ausser einer Hepatisation des rechten Mittellappens nichts Auffälliges. Mikroskopisch findet sich starker Fettgehalt der Herzmusculatur, sehr starker Fettgehalt der Leber, die einige über läppchengrosse runde Nekrosen aufweist, in deren Bereich die Zellen kernlos und fast fettfrei sind; in der Umgebung der Nekrosen keine Rundzellenanhäufungen, sondern allmählicher Uebergang zu anscheinend unverändertem Gewebe. In der Niere findet sich feintropfiges Fett in den Epithelien der Tubuli contorti und der Henle'schen Schleife; die Glomeruli sind unverändert, keine Cylinder.

Am freigelegten Froschherzen bewirkte das Alkaloid, subcutan eingespritzt, ein Heruntergehen der Pulszahl von 46 auf 12 unter stark ausgebildeter und langdauernder Diastole, also schwache Muscarinwirkung. Auch ohne Atropinwirkung stieg die Pulszahl allmählich wieder an.

Es ergiebt sich also, dass Amanita Mappa qualitativ dieselben Wirkungen ausübt wie Amanita phalloides und wie diese ein alkoholfällbares hämolytisches Gift, das Warmblüter tödtet, und ein auf das Froschherz muskarinartig wirkendes Alkaloid enthält. Quantitativ sind aber die Giftwirkungen der Amanita Mappa viel schwächer als die der Phalloides, so dass zu einer Giftwirkung am Menschen sehr grosse Mengen des Pilzes nöthig sein dürften. Natürlich kann die Giftigkeit sehr variiren, so dass sich vielleicht Exemplare eines anderen Standortes zu anderer Jahreszeit gesammelt bei anderen Untersuchern als stark giftig erweisen.

Die mitgetheilten Versuche haben, kurz zusammengefasst, folgendes ergeben:

1. Ein wässeriger Auszug aus getrockneten Exemplaren von Amanita phalloides löst in vitro Blutkörperchen der verschiedensten Thiere schon in sehr grosser Verdünnung, theilweise unter gleichzeitiger MetHb-bildung, und tödtet Warmblüter schon in kleinen Dosen.

2. Das Gift wirkt auch bei innerlicher Darreichung.

3. Der nach dem Ausziehen verbleibende Presskuchen ist ungiftig.

4. Das hämolytische Gift lässt sich aus dem Pilzauszuge fast vollständig durch Alkohol und Bleizucker, unvollständig durch Uranacetat ausfällen. Es giebt theilweise die Eiweissreactionen, wird durch Trocknen abgeschwächt und verliert durch Erwärmen auf 65° seine hämolytische Wirkung und seine Giftwirkung auf das Thier. Warmblüter werden schon durch kleine Dosen getödtet und können durch steigende Dosen immunisirt werden. Auf Kaltblüter ist das Gift wirkungslos. MetHb-bildung neben der Hämolyse tritt nicht ein.

5. Neben dem Hämolysin ist ein wasserlösliches in Aether und Chloroform unlösliches Alkaloid in ziemlich beträchtlicher Menge vorhanden. Es tödtet Warmblüter und Kaltblüter und übt auf das Froschherz eine muscarinartige Wirkung aus.

6. Amanita Mappa enthält dieselben wirksamen Stoffe wie Amanita phalloides, aber in viel geringerer Menge. Das Mappa-Hämolysin be-



wirkt im Gegensatz zu dem der Phalloides neben der Hämolyse Agglutination der ausgelaugten Blutkörperchen.

7. Bei den Thierversuchen waren keine für die Gifte charakteristischen Symptome festzustellen, ebensowenig fanden sich für das eine oder andere Gift charakteristische pathologisch-anatomische Veränderungen.

Im Gegensatz zu Abel-Ford (l. c.), die das Hämolysin für ein Glykosid halten, sprechen unsere Versuche dafür, dass es in die Gruppe der Eiweisskörper oder der Toxine zu rechnen ist oder ihnen nahe steht, da es durch eiweissfällende Stoffe aus dem Pilzauszuge sich niederschlagen lässt, theilweise die Eiweissreactionen giebt, durch Erwärmen auf 65° und durch Trocknen unwirksam wird. Auch die Thatsache, dass Immunisirung gegen das Hämolysin möglich ist, spricht für diese Auffassung des Körpers. Bisher sind Körper aus den Gruppen der Glykoside und Pflanzen-Alkaloide, die im Thier Antikörper erzeugen, nicht bekannt. Unsere Thierversuche haben eine hochgradige Giftwirkung des Hämolysins auf Warmblüter ergeben. Wir können daher die Anschauung von Abel-Ford (l. c.), dass für die Vergiftung beim Menschen das Hämolysin neben ihrem Toxin von sehr untergeordneter Bedeutung sei, nicht theilen.

Das Toxin von Abel-Ford, das diese Autoren nach Entfernung der Eiweisskörper und des Hämolysins durch Phosphorwolframsäure niedergeschlagen haben, dürfte mit unserem Alkaloid identisch sein. Unsere Untersuchungen stützen also die Anschauung Kobert's (l. c.), der das von ihm Phallin genannte Hämolysin zu den damals sogenannten Toxalbuminen rechnete.

Nach unseren Thierversuchen, die eine starke Giftwirkung des Alkaloids auf Warmblüter ergaben, müssen wir auch diesem Bestandtheil des Knollenblätterschwammes eine Rolle bei der Vergiftung des Menschen zuschreiben. Ausser der Einwirkung auf das Froschherz haben wir keine Muscarinwirkungen an unseren Thieren, wie Speichelfluss, Durchfall, Pupillenverengung, beobachten können. Die Annahme Harmsen's[1]), dass vielleicht in der Amanita phalloides gelegentlich Muscarin selbst oder muscarinähnliche Substanzen sich finden und bei der Vergiftung mitwirken, können wir also soweit bestätigen, dass das Alkaloid des Knollenblätterschwammes am Froschherz muskarinartige Wirkung entfaltet.

Die Literatur über Vergiftungen durch Knollenblätterschwamm [fast vollständig zusammen gestellt bei Erben[2])], enthält über den Leichenbefund wenig genauere Angaben. Uebereinstimmend wird Verfettung der innneren Organe, besonders der Leber, Blutungen in den serösen Häuten, Entzündungserscheinungen am Magendarmkanal angegeben. Icterus soll nach einigen Autoren bestehen, wird von anderen bestritten. Häufig wird Aehnlichkeit des Befundes mit dem bei der Phosphorvergiftung festgestellt. An krankhaften Erscheinungen während des Lebens haben unsere Thierversuche stets Albuminurie und einmal Hämoglobinurie, allerdings nur kurzdauernd ergeben. Durchfall während des Lebens oder Veränderungen

1) Zur Toxikologie des Fliegenschwammes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 50. 1904. S. 361.

2) Vergiftungen, Klinischer Theil, 2. Hälfte. Wien 1910. S. 722.



des Magendarmkanals bei der Section haben wir nie beobachtet, haben allerdings das Gift nur einmal per os beigebracht. Kleine Blutungen auf den serösen Häuten fanden wir ziemlich häufig, doch war ihre Zahl und Ausdehnung nicht gross genug, um sie für einen typischen Befund zu erklären. Ziemlich häufig fanden wir einen auffallend starken Fettgehalt der Leber, den man mit Sicherheit als pathologisch ansprechen konnte. Ein solcher fand sich bei Vergiftungen sowohl mit dem Hämolysin als auch mit dem Alkaloid. Die höchsten Grade waren bei einem durch Alkaloid vergifteten Kaninchen vertreten; bei einem Alkaloidthier fanden sich nekrotische Herde in der Leber, sonst war die Kernzeichnung immer unverändert. Der Fettgehalt der Leber stand in keiner erkennbaren Beziehung zur Grösse der Dosis. Es kommt also auch im Thierversuch bei der Vergiftung durch Knollenblätterschwamm ein erhöhter Fettgehalt der Leber, der mit Sicherheit als pathologisch anzusprechen ist, vor. Von einer „typischen phosphorartigen Veränderung der Leber", wie sie verschiedentlich angegeben wird, haben wir uns aber nicht überzeugen können. Verschiedentlich fand sich, sowohl bei Hämolysin- als auch bei Alkaloidvergiftungen, ein ziemlich reichlicher Fettgehalt der Herzmuskulatur, manchmal zusammen mit kleinen capillaren Blutungen zwischen die Muskelfasern. Auffallende Veränderungen der Nieren haben wir nicht beobachtet. Ein geringer Fettgehalt der Henle'schen Schleife scheint physiologisch zu sein. Wir können die Angaben von Fischer[1]) bestätigen, dass sich beim Kaninchen mit verschwindenden Ausnahmen Fett in den Epithelien der Sammelröhren und Henle'schen Schleifen, bei der Katze Fett in grosser Menge in den Epithelien der Tubuli contorti findet. Fast stets fanden sich Cylinder in den Sammelröhren, in einigen Fällen Exsudate in den erweiterten Bowman'schen Kapseln als Ausdruck einer Nierenschädigung.

Ob die in vitro beobachtete Hämolyse auch in vivo eintritt, lässt sich nach unseren Versuchen schwer entscheiden. Bei einem lange mit dem Hämolysin behandelten Thier trat am 6. Tage eine vorübergehende Hämoglobinurie auf, doch ist dies die einzige Beobachtung, die sich im Sinne einer Hämolyse in vivo verwenden liesse. Bei allen übrigen Thierversuchen war der Harn stets frei von Blutfarbstoff und nie haben wir mikroskopisch in den Nieren Anzeichen einer Hämoglobinausscheidung, wie Hämoglobin-Cylinder oder eine schwere Schädigung des Epithels, wie sie stets mit der Hämoglobinausscheidung verbunden ist, beobachtet. In der Literatur über Phalloidesvergiftung beim Menschen finden sich keine Angaben, die für eine Blutauflösung in corpore sprechen.

Wir lassen also die Frage nach dem Angriffspunkt der Gifte unentschieden und weisen sowohl dem in vitro blutkörperchenlösenden, durch Erhitzen zerstörbaren Giftstoff von Eiweiss- oder Toxincharakter als auch dem muskarinähnlichen, hitzebeständigen Alkaloid eine Bedeutung bei der Vergiftung mit dem Knollenblätterschwamm zu.

1) Histologische Untersuchungen über den Fettgehalt der Nieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Ziegler's Beiträge, 49. Bd. 1. Heft. 1910.



XXVI.

Aus der medicinischen Poliklinik zu Halle a. S.

Ueber die diabetische Acidose und ihre Beeinflussung durch Haferkuren.

Von

Dr. **H. Jastrowitz**, derzeitigem Assistenten der Poliklinik und Dr. **H. Beuttenmüller**, ehemaligem Assistenten der Poliklinik.

Die im Jahre 1903 durch v. Noorden (1) eingeführte Haferkur gilt heute als allgemein anerkannter therapeutischer Factor bei der schweren Form des Diabetes. An den ursprünglichen Indicationen wird, wie aus den Abhandlungen von Lampé (2), Falta (3), Lüthje (4) erhellt, im Wesentlichen jetzt noch festgehalten. Es giebt Kranke, die allgemein günstig beeinflusst werden, solche, bei denen nur die Ketonurie oder die Glukosurie sich bessert und endlich einige, die sich in jeder Hinsicht refractär verhalten. Ferner gelingt es mitunter durch eine Haferkur, auch ohne dass Ketonurie besteht, die Toleranzgrenze zu heben, sowie sogar Kranke, bei denen andersartige Maassnahmen versagen, trotz der hohen K·H-Zufuhr auf diesem Wege zuckerfrei zu machen. Die Wirkung der Haferkur beruht einmal in dem besonderen, z. Th. noch ungeklärten Einfluss des Hafers, ferner auf der geringen Quantität des zugeführten Eiweisses, mit der eine gewisse Stickstoffunterernährung verknüpft ist, sowie endlich auf der Form des Pflanzen- bezw. Eieralbumins, in der das Eiweiss gereicht wird. Gerade diese Eiweissarten verhalten sich im diabetischen Organismus in Bezug auf die Zuckerbildung im Allgemeinen am günstigsten, d. h. es findet aus ihnen die geringste Zuckerbildung statt [Lüthje (5), Mohr (6), Falta (7)]. Namentlich in Fällen von Eiweiss- wie von K·H-Ueberempfindlichkeit konnten auf diesem Wege Besserungen erzielt werden.

Immerhin sind die Dauererfolge doch recht wechselnde; zwar ist in einigen ganz schweren Fällen, so z. B. von Noorden (8) bei einem jugendlichen Diabetiker eine dauernde, weitgehende Besserung verzeichnet worden. Im Ganzen jedoch geben eine günstige Prognose, worauf schon Lampé hinweist, am ehesten die schweren Formen des mittleren Lebensalters. Ein definitives Urtheil abzugeben, ist häufig deshalb schwierig, weil eine längere exacte Beobachtung nicht überall durchführbar ist und man nach der Entlassung aus der Klinik bezüglich der Beobachtung diätetischer Vorschriften ausschliesslich von der Zuverlässigkeit des Pa-



tienten abhängig ist. So können entweder anfängliche Besserungen als dauernde bezeichnet oder zunächst nicht günstig beeinflusste Kranke als ungeeignet für einen solchen diätetischen Angriff angesehen werden. Hierzu kommt, dass schwere Diabetiker auf die einzelnen Diätformen individuell ganz verschieden reagiren: man ist hier zur Feststellung der geeigneten Therapie lediglich auf das Experiment am Krankenbette angewiesen. Erst auf diese Weise kann ferner entschieden werden, ob es sich in solchen Fällen wirklich um ganz schwere inkurable Formen handelt, oder nur um solche, die wir lediglich wegen des Bestehens der Ketonurie schulgemäss als schwere anzusehen gewohnt sind. In der Absicht, aus dem Verhalten einzelner Factoren der diabetischen Stoffwechselstörung vielleicht Hinweise auf die Prognose des Falles oder auf die Wirkungsweise der Diät, besonders des Hafers, zu erhalten, haben wir 3 schwere Diabetiker einer länger dauernden klinischen Beobachtung unterzogen und Glukosurie, Ketonurie sowie die Vertheilung einiger N-haltiger Substanzen (Ammoniak, Harnstoff, Rest-N) dabei verfolgt.

Bevor auf die Besprechungen im Einzelnen eingegangen wird, sei nur kurz angeführt, dass die Bestimmungen nach den üblichen Methoden gemacht wurden: N nach Kjeldahl, NH_3 nach Krüger und Reich, Aceton nach Huppert-Messinger, Oxybuttersäure nach Magnus-Levy, Oxalsäure nach Autenrieth und Barth, Harnstoff nach Mörner-Sjöqvist mit der für zuckerhaltige Harne nöthigen Modification (Zusatz von Barythydrat).

Der Zucker wurde gravimetrisch (nach Soxhlet-Allihn) sowie polarimetrisch, an einzelnen Tagen auch durch Vergährung, bestimmt. Die Polarisationsresultate zeigten häufig von den wahren Werthen starke Abweichungen, da der Urin an einzelnen Tagen infolge des geringen Zucker- und hohen Oxybuttersäuregehaltes nur eine sehr geringe Rechtsdrehung aufwies oder eine solche überhaupt vermissen liess. Im Gegensatz hierzu stimmen die durch Vergährung gewonnenen, in die Tabellen jedoch nicht aufgenommenen Resultate mit den durch Reduction ermittelten im Allgemeinen überein; auch liess die Vergährung besonders auffällige Erscheinungen nicht erkennen.

Für die Extraction der Oxybuttersäure bedienten wir uns des von Embden und Schmitz (9) empfohlenen Lindt'schen Apparates, von dessen Vorzügen gegenüber den früher gebräuchlichen, z. B. dem Schwarz'schen Apparat, wir uns überzeugen konnten. Es sei nur bemerkt, dass die Dauer der Extractionszeit wesentlich von der Umdrehungsgeschwindigkeit der Rührspindel abhängt und insofern der von uns angewandte Antrieb durch Wasserturbine nicht empfehlenswerth ist, weil diese, in Folge ihrer Abhängigkeit von den Schwankungen des Wasserdruckes, nicht immer mit gleicher Geschwindigkeit arbeitete, wodurch die Extractionszeit bis zu 12—14 Stunden verlängert wurde. Ein zweiter Mangel ist die wenig ausgiebige Regulierbarkeit der Temperatur des Sandbades, ein Uebelstand, dem sich durch Einschaltung eines Kurbel-Rheostaten leicht abhelfen liess.

An einigen Versuchstagen, die eine auffällige Differenz zwischen der Summe des U-N und NH_3-N einerseits, sowie dem Gesammt-N aufwiesen, ist dann bei 2 Patienten der Niederschlags-N bestimmt worden. Es wurde hierbei so vorgegangen, dass der Ammoniak, wie bei der Krüger-Reich'schen Methode, durch Natriumcarbonat im Vacuum ausgetrieben und der mit Salzsäure angesäuerte Harn mit 10proc. Phosphorwolframsalzsäure gefällt wurde. Nach Absetzen des Niederschlages wurde derselbe mit der Fällungsflüssigkeit und dann mit Alkohol-Aether ausgewaschen und der Stick-



stoff des Niederschlages bestimmt. Es wurden für jeden Versuch 50 ccm Urin verwandt und stets mehrere Controlen ausgeführt.

Beobachtung I.

In dem ersten Falle handelte es sich um einen poliklinischen Patienten[1]).

Der 21jährige Pat. Kurt H . . . datirt seine Beschwerden (Polydipsie, Mattigkeit, Abmagerung) 4 Jahre zurück. Der Diabetes wurde zuerst 1907 constatirt. Im Verlaufe der Krankheit stellten sich Kopfschmerzen ein, ferner traten Zahncaries, Haarausfall sowie öfter Furunkel, Juckreiz und Sprödigkeit der Haut auf. Seit einem halben Jahre vor der Aufnahme hatte sich das Allgemeinbefinden langsam aber stetig verschlechtert, auch die Sehkraft hatte abgenommen. Objectiv wurde an den inneren Organen des körperlich sehr mageren Kranken ausser einer leichten Affection der linken Lungenspitze ein wesentlicher Befund nicht erhoben. Dagegen wurden Ohnmachtsanwandlungen und in letzter Zeit eine zunehmende Schlafsucht beobachtet. Psychisch war er leicht reizbar, befolgte die diätetischen Maassnahmen nur widerwillig, so dass es bald zu einem Conflict kam, infolge dessen er die Klinik verliess. Pat. lebt zur Zeit noch, wie festgestellt werden konnte, ist jedoch diesseits nicht mehr beobachtet worden.

Tabelle I. (Curt H.)

Datum	Diät	Urin		Gesammt-N	Ammoniak	+ U-N	In pCt. d. Ges.-N		Glukose D.			Aceton	Oxybuttersäure	Ges.-Acetonkörper	v. Ges.-Acetonkörpern entfallen	
		Menge	spec. Gew.		g	g	+ U-N	Ammon.-N	pol. pCt.	titr. pCt.	Ges.-D.				pCt. auf Aceton	pCt. auf Oxybutters.
25. 11.	Gem. Kost	5950	1032	12,98	1,26	10,27	79,1	7,9	6,0	6,7	398,7	3,64	7,94	14,46	45	55
26.	do.	6320	1035	13,91	1,34	10,60	76,2	7,9	5,7	7,3	461,4	3,81	8,24	15,06	46	54
27.	do.	5260	1031	16,43	1,93	13,82	84,1	9,6	5,3	6,2	326,1	4,18	3,48	10,96	69	31
28.	do.	5280	1036	12,20	0,85	10,35	84,8	5,7	6,3	5,8	306,2	1,97	6,97	10,50	34	66
29.	do.	4270	1035	13,73	0,62	12,82	93,9	3,7	6,2	6,7	286,0	1,75	4,82	7,95	40	60
30.	250 g Hafer, 300 g Butter, 5 Eier	3090	1035	12,37	0,37	11,21	90,4	2,4	4,5	5,4	167,9	3,71	3,88	10,52	63	37
1. 12.	do.	2350	1030	9,43	0,38	8,78	93,4	3,3	3,3	3,7	87,0	2,74	2,32	7,23	68	32
2.	do.	2250	1035	10,92	0,65	10,11	93,7	4,9	5,4	5,7	128,3	2,20	2,24	6,18	64	36

Tabelle II. (Curt H., Uebersicht.)

Datum	Diät	Ges.-N.	Ges.-D.	Ges.-Acetonkörper	NH_3 in g	NH_3 in pCt. des Ges.-N.
24.—29. 12.	Gem. Kost	13,85	355,7	11,79	1,22	7,9
30. 11. bis 2. 12.	Hafer	10,03	127,7	7,98	0,47	3,5

1) Herrn Geh.-Rath Schmidt, der uns die Beobachtung des Kranken in seiner Klinik gestattete, sind wir hierfür zu Dank verpflichtet.

Während der ersten Beobachtungstage wurde dem Patienten die gewöhnliche Kost verabfolgt: die Zuckerausscheidung (cf. Tab. I und II), die am ersten Tage 398,7 g, am zweiten 461,4 g betrug, sank ohne jegliche Diätbeschränkung am fünften Tage auf 286 g bei annähernd gleichbleibender Stickstoffausscheidung. Derselbe Einfluss zeigt sich auf die Ketonurie. Die Gesammtausscheidung der Acetonkörper betrug 8 g am fünften Tage gegenüber 14—15 g bei der Aufnahme.

Der Haferkur, welcher er unterworfen werden sollte, entzog der Kranke sich, wie schon angeführt, sehr bald, so dass unsere weitere Beobachtung sich nur auf 3 Tage erstreckt. Am letzten Beobachtungstage ging trotz Zufuhr von 180 g Kohlehydrat der Zucker bis auf 128,3 g herab. Ein entsprechender Abfall der Acidose liess sich bei der Kürze der Beobachtung nicht constatiren; sie bewegte sich in den letzten 5 Tagen ca. zwischen 6 und 11 g Oxybuttersäure. Auffallend erscheint endlich, dass während der Hafertage die N-Ausscheidung nicht entsprechend der Verminderung der N-Zufuhr herabgeht (13,85 gegen 10,05 g).

Dieser Fall zeigt, wie sehr Schonung allein den Zustand eines Diabetikers mitunter günstig beeinflussen kann; daher wäre es vielleicht

Tabelle III

Datum	Nahrung	Urin		Ges.-N	NH_3	+U-N	In pCt. des Gesammt-N	
		Menge	spec. Gew.	g	g	g	pCt. +U-N	pCt. NH_3
25.—26. 11.	Strenge Diät + ...	2450	1,036	13,15	1,82	10,87	82,4	11,3
26.—27.		2910	1,039	12,14	1,59	10,25	84,7	10,8
27.—28.	300 g Weissbrod . . .	3000	1,035	15,38	1,81	12,82	83,2	9,6
28.—29.	750 g Hafer	1970	1,033	7,32	0,96	6,27	85,9	10,8
29.—30.	600 g Butter	1690	1,030	5,99	0,80	5,02	83,7	11,2
30. 11.—1. 12.	. . . .	1570	1,022	8,02	1,25	6,41	80,1	12,9
1.—2. 12.	Gemüse + ...	1250	1,033	7,78	0,51	6,27	80,4	5,4
2.—3.	900 g Butter	950	1,029	7,94	0,42	6,69	84,7	4,3
3.—4.	+ 24 Eier	1580	1,028	7,82	0,41	6,63	85,0	4,3
4.—5.	Strenge Diät + ...	2200	1,033	14,91	0,57	13,79	92,1	3,2
5.—6.	40 g Weissbrod	2100	1,033	16,88	0,66	15,78	89,8	3,2
6.—7.	1000 g Hafer	2520	1,021	8,33	0,69	6,56	79,0	6,9
7.—8.	+ 800 g Butter . . .	2350	1,026	8,45	0,68	6,73	79,2	6,6
8.—9.	. . . .	2410	1,026	8,92	1,15	6,93	77,8	10,6
9.—10.	. . . .	2750	1,021	8,25	0,53	6,78	73,7	4,7
10.—11.	Gemüse + 1200 g . . .	1960	1,023	8,26	0,37	7,02	84,6	3,6
11.—12.	Butter + 32 Eier . . .	1530	1,021	6,18	0,30	5,23	84,3	4,0
12.—13.	+ 160 g	1610	1,015	5,30	0,34	—	—	—
13.—14.	Weissbrod	1880	1,016	5,32	0,50	—	—	—
14.—15.	Gemüse	1500	1,020	6,74	0,43	6,13	91,5	5,2
15.—16.	+ 1200 g Butter . . .	1940	1,016	8,04	0,38	6,72	84,0	3,9
16.—17.	+ 20 Eier	2200	1,017	7,04	0,57	6,41	91,6	6,7
17.—18.	. . . .	2360	1,013	7,83	0,42	7,38	94,6	4,4
18.—19.	Gemüse + 900 g . . .	1960	1,020	9,68	0,25	8,96	92,3	2,2
19.—20.	Butter + 15 Eier . . .	2450	1,021	13,54	0,25	12,90	95,6	1,6
20.—21.	+ 450 g Fleisch . . .	1210	1,017	13,02	0,16	11,91	91,6	1,2

zweckmässig, so weit dies ohne periculum vitae ausführbar ist, Patienten, wie hier geschehen, zunächst unter günstige äussere Bedingungen ohne jegliche spezielle Kostform zu setzen und erst auf Grund einer weiteren Beeinflussung durch diätetische Maassnahmen den therapeutischen Werth letzterer einzuschätzen.

Beobachtung II[1]).

In dem zweiten Falle handelte es sich um einen 46jährigen Lehrer Ernst F. Diabetes vor 2 Jahren festgestellt. Nach einer diätetischen Kur angeblich vorübergehend zuckerfrei. Erst im Laufe des letzten Jahres rapide Verschlechterung des Befindens: Patient bemerkte eine starke Herabsetzung seiner körperlichen Leistungsfähigkeit und rasche geistige Ermüdbarkeit bei Ausübung seines Berufes. Er hatte im Laufe des letzten Jahres ca. 10 kg abgenommen; es stellte sich heftiges Hautjucken ein; neuralgiforme, namentlich Nachts exacerbirende Schmerzen in den Beinen, hauptsächlich an den Aussenseiten beider Oberschenkel, raubten ihm häufig den Schlaf. Durst nicht gesteigert, dagegen leidet Pat. an abnormem Hungergefühl.

1) Fall II und III betrafen Patienten, die in der Privatklinik im Einzelzimmer bei Bettruhe beobachtet wurden.

(Ernst F.).

Glukose (D)			D/n	Aceton	Oxybuttersäure	Gesammt-Acetonkörper	Von d. Ges.-Acetonkörp. entfallen		Bemerkungen.
pCt. pol.	pCt. grav.	g (grav.)		g	g	g	pCt. auf Oxybuttersäure	pCt. auf Aceton	
5,6	6,3	154,4	17,7 : 1	2,02	9,26	12,88	29	71	tgl. abends 0,5 Aspirin. Gew. 64,0.
4,4	6,7	195,0	16,1 : 1	2,25	9,02	13,06	31	69	Oxalsäure 5,3 mg.
5.0	6,0	180,0	11,7 : 1	2,10	5,40	9,00	40	60	do. 5,7 „
4.8	5.6	110,1	16,5 : 1	1,35	4,89	7,32	33	67	do. 5,7 „
5,1	5,3	89,1	14,9 : 1	1,23	2,24	4,50	50	50	do. 21,4 „
3.9	4,7	73,8	8,2 : 1	1,31	1,41	3,75	62	38	Gew. 64,6. Oxalsäure 7,5 mg. Niederschlags-N 4,9 pCt.
2,3	3,7	48,3	6,2 : 1	1,33	1,61	3,99	60	40	Gew. 64,1. Oxalsäure 13,0 mg. Niederschlags-N 8,8 pCt.
0,8	1,3	12,4	1,6 : 1	0,89	0,00	1,53	100	0	Oxalsäure 9,4 mg.
0,9	1,7	26,9	3,4 : 1	1,37	0,00	2,45	100	0	—
1,3	2,0	44,0	2,9 : 1	3,07	1,98	7,48	73	27	Gew. 65,0.
2,5	3,3	69,3	4,1 : 1	1,74	9,00	12,11	26	74	—
2,5	3,0	75,6	9,1 : 1	2,08	6,36	10,08	37	63	Niederschlags-N 9,3 pCt.
3,4	3.6	84,6	9,9 : 1	2,43	2,82	7,17	60	40	Gew. 63,9. Niederschlags-N 10,7 pCt.
3,3	3,4	81,7	9,1 : 1	0,77	1,08	2,46	56	44	Niederschlags-N 9,7 pCt.
2,6	2,9	79,8	8,6 : 1	0,91	1,44	3,07	53	47	—
1,1	1,2	23,5	2,8 : 1	0,47	0,00	0,84	100	0	Niederschlags-N 8,3 pCt.
0,7	1,0	15,3	2,4 : 1	0,22	0,00	0,39	100	0	Gew. 64,2. Niederschlags-N 7,1 pCt.
0,4	0,8	12,9	2,4 : 1	0,23	0,00	0,39	100	0	—
1,0	1,5	28,2	5,3 : 1	0,36	0,00	0,64	100	0	—
1,5	1,5	22,5	3,3 : 1	0,44	0,00	0,79	100	0	Niederschlags-N 2,2 pCt.
0,5	0,8	15,5	1,9 : 1	1.37	2,20	4,65	52	48	Gew. 64,2. Niederschlags-N 9,9 pCt.
0,2	0,4	8,8	1,3 : 1	0,80	0,75	2,18	66	34	—
0,3	0,5	11,8	1,6 : 1	0,73	1,72	3,03	43	57	—
0,4	0,9	17,6	1,8 : 1	1,06	2,08	3,98	48	52	Gew. 63,7.
0,7	1,3	31,9	2,4 : 1	0,95	0,00	1,70	100	0	—
0,9	1,4	16,9	1,3 : 1	0,57	0,43	1,54	70	50	Gew. 64,3.

Objectiver Befund: Mässig genährter Mann von blassem Aussehen; Haut und innere Organe ohne wesentlichen Befund. Die Pupillen reagiren prompt, Haut- und Sehnenreflexe sind vorhanden, nur die Patellarreflexe sind herabgesetzt, die Motilität ist ungestört; an der Aussenseite der beiden Oberschenkel ist die Berührungs- und Schmerzempfindung beiderseits herabgesetzt, entsprechend dem Ausbreitungsgebiet des N. cutaneus femoris lateralis. Im Uebrigen ist die Sensibilität intakt. Urin ohne Eiweiss, reichlich Acetessigsäure und Zucker.

Pat., dessen Befinden durch klinische Behandlung sich wesentlich besserte, bekam ca. 1 Monat nach der Entlassung einen Karbunkel und im Anschluss hieran Coma, dem er rasch erlag.

Dieser Pat. wurde ohne jegliche andere Medication als 0,5 g Aspirin, die er wegen der besprochenen neuritischen Schmerzen erhielt, 26 Tage von uns beobachtet. Es sind bei ihm 2 Haferperioden, 3 Gemüseperioden, davon eine mit Brod, die andere mit Fleischzulage, sowie 2 Perioden mit strenger Diät, allerdings unter Brodzulage, beobachtet worden. Der Uebersichtlichkeit halber und weil die Nahrungsaufnahme nicht an jedem Tage einer Diätperiode gleich gross war, ist hier die Summe aller während einer einzelnen Periode genossenen Speisen, ohne Rücksicht auf die Grösse der Nahrungsaufnahme am einzelnen Tage zusammengefasst worden.

Zunächst zeigt die (cf. Tab. III und IV) Vertheilung der stickstoffhaltigen Bestandtheile des Urins doch einiges Beachtenswerthe. Die Ammoniakausscheidung geht zwar im Allgemeinen der Curve der Gesammtacetonkörper parallel. An einzelnen Tagen sieht man jedoch, dass die Ammoniakausscheidung relativ gegenüber der des Gesammtstickstoffs erhöhte Werthe zeigte: so während der ersten Haferperiode durchschnittlich 11,5 pCt., trotzdem die Acetonkörper gegenüber der ersten Periode (strenge Diät mit Brodzulage) von 11,6 auf 5,2 g heruntergegangen waren: allerdings möchten wir betonen, dass entsprechend der geringeren N-Zufuhr nur 3,1 g N ausgeschieden wurden. Etwas auffällig erscheint ferner die Vermehrung des Niederschlags-N mit 9,3 pCt. und 10,7 pCt. zu Ungunsten des Harnstoff-N und Ammoniak-N während der zweiten Haferperiode.

Tabelle IV (Ernst F., Uebersicht).

Datum	Diät	Ges.-N	Ges.-D	Gesammt-Acetonkörper	NH_3 in g	NH_3 in % des Ges.-N
25.—28. 11.	Strenge Diät + 57 g K. H. (Weissbrod)	13,49	143,1	11,64	1,74	10,6
28. 11.—1. 12.	Hafer, 175 g K. H.	7,11	91,0	5,19	1,00	11,5
1.— 4. 12.	Gemüse, 175 g K. H.	7,85	29,2	2,66	0,43	4,5
4.— 6. 12.	Strenge Diät + 23 g K. H.	15,90	56,7	9,80	0,62	3,2
6.—10. 12.	Hafer, 175 g K. H.	8,49	80,4	4,70	0,77	7,4
10.—14. 12.	Gemüse + 40 g K. H. (Weissbrod)	6,27	20,0	0,57	—	—
14.—18. 12.	Gemüse, 17 g K. H.	7,41	14,7	2,66	0,45	5,0
18.—20. 12.	Gemüse + Fleisch, 17 g K. H.	12,08	22,1	2,41	0,22	1,5

Die Zuckerausscheidung, die bei strenger Diät mit Brodzulage 143,1 g betragen hatte, sank trotz erhöhter Kohlehydratzufuhr während der ersten Haferperiode successive jeden Tag bis auf 73,8 g und unter Schwankungen während einer darauffolgenden Gemüseperiode auf 26,9 g. Die dem Kranken versuchsweise dargereichte strenge Diät mit Brodzulage beant-



wortete er mit einer Steigerung bis auf 69,3 g am 2. Tage dieses Regimes. Eine zweite 4tägige Haferkur vermochte die Zuckerausscheidung nicht herabzudrücken, jedoch war die ausgeschiedene Menge auch hier immer geringer, als den in den Haferperioden zugeführten Kohlehydraten entsprach.

Einen besseren Erfolg zeigte eine darauf folgende Gemüseperiode mit Brodzulage, wo die Zuckerausscheidung auf 20 g, und eine reine Gemüseperiode, wo sie auf 14,7 g abfiel. Einige zum Schluss eingeschaltete Tage mit Gemüse und Fleischzulage liessen den durchschnittlichen Zuckerwerth wiederum ansteigen. Aus dem Ausgeführten geht hervor, dass hier an eine Zuckerabspaltung aus Eiweiss zu denken ist. Hierauf deutet die letzte Periode hin, sowie vor allem die Tage strenger Diät (4.—6. Dec.), wo weit mehr Zucker ausgeschieden wurde, als den zugeführten Kohlehydraten entsprach. Eine wesentliche Toleranz für Kohlehydrate bestand hier nur während der Haferperiode, wo ca. nur die Hälfte der eingeführten Kohlehydrate als Glukose ausgeschieden wurde. Immerhin war dasselbe auch bei einer Zulage in Form von 40 g Weissbrod während einer Gemüseperiode der Fall.

Die Gesammtacetonkörperausscheidung, die in diesem Falle keine hohe war — der höchste Werth betrug 13,06 g am 2. Tage — sank sehr rasch bis auf Werthe herab, die wir, wie aus der erwähnten Mittheilung von Embden und Schmitz hervorgeht, nicht mit Sicherheit als Oxybuttersäure ansprechen können, da die Bestimmung hier allein auf der Linksdrehung des Aetherextractes beruht. Eine Ausnahme macht nur die versuchsweise eingeschaltete Periode strenger Diät, wo 9,8 g Oxybuttersäure ausgeschieden wurden.

Das Verhältniss der ausgeschiedenen Oxybuttersäure zum Aceton gestaltet sich hier so, dass, je grösser die Oxybuttersäuremenge ist, um so geringer der Antheil des Acetons an der Summe der Gesammtacetonkörper. Irgend ein constantes Verhältniss zwischen Aceton und Oxybuttersäure liess sich nicht feststellen. Nur einige Zahlen erscheinen auffällig, so z. B. Acetonausscheidungen von 3,07 oder 2,43 g (4./5. und 8./6. 12) bei einer Ausscheidung von nur Spuren von Oxybuttersäure, sowie umgekehrt von nur 1,7 g Aceton und 9 g Oxybuttersäure an einem dazwischen gelegenen Tage (5./6. 12.). Dies lässt an eine Reciprocität bei der Entstehung der Acetonkörper denken, wie dies Neubauer (10) an einigen Fällen nachweisen konnte.

Beobachtung III.

Der 3. Fall ist der schwerste und am längsten beobachtete. Zunächst wollen wir die klinischen Daten vorausschicken.

Die 20jährige Erna F . . . . war vor einem Jahre wegen langandauernder Zahneiterung (Alveolarpyorrhoe) in Behandlung; da im Laufe der letzten 2 Jahre die Zähne alle sehr schlecht geworden waren, wurde gelegentlich der zahnärztlichen Behandlung der Urin untersucht und Zucker darin gefunden. Kurz vor der Entdeckung des Zuckers war Pat. durch Ausgleiten auf der Treppe auf den Kopf gefallen; dieses Trauma bringt sie in zeitlichen Connex mit der sehr starken Gewichtsabnahme der



Tabelle V

Datum	Nahrung	Urin Menge	Urin Spec. G.	Ges.-N g	NH_3 g	$\overset{+}{U} = N$ g	In % d. Ges.-N: % $\overset{+}{U} = N$	In % d. Ges.-N: % $NH_3 = N$	Glukose (D) pol. %	Glukose (D) grav. %	Glukose (D) Ges.-D. g (grav.)
13.—14. 11.	Strenge Diät +	2380	1031	13,07	2,27	9,44	72,2	12,7	3,2	3,0	76,2 (pol.)
14.—15.	200 g Weissbrod	3560	1025	12,98	2,43	9,65	7,42	15,5	3,4	—	120,0 (pol.)
15.—16.	680 g Hafer +	2620	1020	5,14	—	—	—	—	3,2	—	83,8
16.—17.	17 Eier + 1,5 l Sahne + 120 g Butter	1740	1038	6,33	3,49	2,84	45,9	45,3	2,7	2,5	47,0
17.—18.	+ 300 Cognac	1985	1029	8,92	3,15	5,40	60,4	29,0	2,2	4,0	79,4
18.—19.	Gemüse + 1 l Sahne	980	1037	3,84	0,80	2,72	70,9	17,2	— 0,2	3,2	31,1
19.—20.	+ 80 g Butter + 200 Cognac	950	1036	3,87	0,71	3,04	79,7	15,0	1,5	0,96	9,0
20.—21.	400 g Hafer + 12 Eier	1170	1040	5,77	0,71	4,64	80,4	10,1	2,5	3,0	33,8
21.—22.	+ 80 g Butter + 100 Cognac	1600	1039	6,65	0,75	5,85	88,0	9,3	3,5	4,7	75,7
22.—23.	Gemüse + 20 Eier	1050	1034	5,48	0,31	4,00	73,0	4,1	0,3	2,0	21,0
23.—24.	+ 60 g Butter	970	1032	6,46	0,17	5,84	86,4	2,2	— 0,7	1,1	10,3
24.—25.	+ 100 Cognac	1070	1032	7,29	0,69	4,08	56	7,8	— 0,3	1,0	10,7
25.—26.	Strenge Diät	1250	1029	6,45	0,20	6,18	91,3	2,2	— 0,6	0,2	2,5
26.—27.		1450	1028	4,78	0,18	4,55	93,1	3,4	— 0,2	0,6	8,9
27.—28.	Gemüse + 12 Eier	1400	1036	5,44	0,28	4,05	74,3	4,2	— 0,6	0,7	11,0
28.—29.	+ 400 g Butter + 100 Cognac	2100	1025	5,82	0,13	4,83	83,0	—	± 0,0	1,0	21,0
29.—30.	500 g Hafer + 400 g Butter	1800	1030	5,64	0,12	5,13	91,0	—	2,5	2,7	48,6
30.—1. 12.	+ 50 Cognac	2390	1016	4,46	0,15	3,87	86,0	—	0,9	1,5	35,9
1.—2.	Gemüse + 15 Eier	1800	1016	5,56	0,54	4,54	81,7	7,2	—0,15	0,5	9,0
2.—3.	+ 600 g Butter	2080	1020	9,53	0,57	8,65	90,8	4,9	1,2	1,6	33,3 (pol.)
3.—4.	+ 150 Cognac	2310	1029	5,31	0,93	4,65	87,6	6,0	0,8	—	18,5
4.—5.	Strenge Diät +	1680	1034	7,08	0,42	5,54	78,2	4,9	1,8	2,3	39,0 (pol.)
5.—6.	1 l Sahne	2200	1030	8,97	0,43	6,82	77,1	3,9	1,7	—	37,4
6.—7.	750 g Hafer + 600 g	1960	1033	7,20	0,51	5,61	77,9	5,8	3,0	3,9	76,4
7.—8.	Butter + 1,5 l Sahne	2100	1031	8,48	0,84	6,42	75,7	8,1	3,8	4,3	90,3
8.—9.	+ 18 Eier + 150 Cogn.	1800	1041	6,96	0,37	5,04	72,4	4.3	4,8	5,8	104,41
9.—10.		1500	1036	6,33	0,40	5,39	85,1	5,2	3,2	3,7	55,5
10.—11.	Gemüse	1600	1034	5,82	0,31	5,20	89,3	3,4	1,4	2,1	33,6
11.—12.	+ 24 Eier	1400	1033	6,41	0,54	5,88	91,7	6.9	0.6	1,6	22,4
12.—13.	+ 2,25 l Sahne	1700	1026	3,85	1,00	2,98	77,4	21,3	0,25	1,0	17,0
13.—14.	+ 450 Cognac	1850	1020	7,60	0,80	6,55	86,2	8,7	0,2	0,9	16,5
14.—15.	—	1650	1025	6,28	0,90	5,06	80,6	11,8	0,5	1,0	16,5
15.—16.	—	2100	1022	4,97	0,96	3,99	80,3	15,9	0,8	1,9	40,3
16.—17.	—	1550	1021	3,95	0,89	2,79	70,6	18,5	0,4	1.1	17,1
17.—18.	—	1700	1021	4,98	0,21	4,34	87,1	3,4	1,3	3,7	63,5
18.—19.	Gemüse + 300g Fleisch	1700	1030	4,47	0,33	3,91	87,5	6,3	2,3	3,3	56,1
19.—20.	+ 100 Cognac	1800	1031	6,03	0,50	5,26	87,2	6,8	2,3	3,2	57,6
20.—21.	600 g Hafer + 900 g	2310	1040	5,04	0,61	4,35	86,3	13,2	2,6	3,6	83,8
21.—22.	Butter + 18 Eier	1750	1031	4,31	1,06	3,01	69,9	21,1	4,0	4,7	82,7
22.—23.	+ 150 Cognac	1050	1035	5,68	1,44	3,96	69,7	21,3	2,9	3,9	41,0

(Erna F.).

D : N	Aceton g	Oxybutter-säure g	Ges.-Acetonkörper	Von Ges.-Acetonkörper entfallen % auf Aceton	% Oxy-buttersäure	Bemerkungen	Klinische Notizen
5,8 : 1	1,47	19,19	21,60	11	89	Oxalsäure 6,6 mg, Niederschlags-N 8,9 %	60 g Natr. bicarb.
9,2 : 1	2,36	12,46	16,78	25	75	Oxalsäure 15,6 mg, Niederschlags-N 9,5 %	60 g Natr. bicarb., Somnolenz, Gewicht 39,4
16,3 : 1	4,70	38,64	47,08	18	82	Oxalsäure 20,3 mg	40 g Natr. bicarb., komatöser Zustand, hoher Puls
7,4 : 1	2,93	25,40	30,53	17	83	do. 27,8 mg	do., aber weniger ausgeprägt, 2mal Erbrech., 40 g Natr. bicarb.
9,0 : 1	3,18	24,44	30,27	19	81	do. 20,1 mg	30 g Natr. bicarb. 3mal. Diarrhöe, Gewicht 40,3
8,2 : 1	2,75	25,87	30,80	16	84	do. 14,4 mg	Subjectiv wohl, Kräftezunahme, 30 g Natr. bicarb.
2,3 : 1	3,73	16,22	21,53	25	75	do. 4,5 mg	30 g Natr. bicarb., Gew. 40,8
5,8 : 1	3,25	12,36	18,20	32	68	—	30 g Natr. bicarb.
11,4 : 1	3,20	13,36	19,12	29	71	—	30 g Natr. bicarb., Gew. 41,6
3,7 : 1	2,85	9,28	15,47	33	67	Niederschlags-N 12,2 %	30 g Natr. bicarb.
1,7 : 1	2,77	7,21	12,18	41	59	do. 8,5 %	30 g Natr. bicarb., Gew. 42,1
1,5 : 1	3,16	9,00	14,67	39	61	—	30 g Natr. bicarb.
0,4 : 1	2,44	9,63	14,00	31	69	—	30 g Natr. bicarb., Gew. 43,1
2,1 : 1	1,87	7,98	11,33	30	70	—	30 g Natr. bicarb.
2,0 : 1	2,86	10,62	15,78	33	67	Urin amphoter	30 g Natr. bicarb., geringes Oedem der Knöchel, Gew. 43,6
3,4 : 1	3,30	8,13	14,05	42	58	Urin alkalisch	30 g Natr. bicarb., geringes Oedem der Knöchel,
8,7 : 1	1,90	5,40	8,80	39	61	do.	Natr. bicarb. ab, noch Oedem, Gewicht 44,1
7,8 : 1	2,23	10,80	14,80	28	72	Urin amphoter	Oedem verschwunden
1,6 : 1	0,94	7,88	9,57	19	81	Urin sauer	Gewicht 42,6
3,4 : 1	1,72	8,79	11,88	26	74	—	—
2,9 : 1	3,35	11,04	17,05	35	65	—	20 g Natr. bicarb., Gew. 40,0
5,5 : 1	2,22	13,04	17,02	23	77	—	do.
4,2 : 1	1,81	11,22	14,46	22	78	—	do. do.
10,6 : 1	2,03	7,10	10,74	34	66	—	do.
10,6 : 1	2,04	6,75	10,41	35	65	—	do. Gew. 40,9
14,8 : 1	2,20	7,83	11,78	34	66	Urin amphoter	15 g Natr. bicarb.,
8,9 : 1	1,55	9,95	12,79	22	78	—	do. Gew. 41,5
5,8 : 1	1,76	6,32	9,49	33	67	—	do.
3,4 : 1	1,61	6,79	9,68	30	70	—	do. Gew. 42,1
4,2 : 1	1,47	7,24	9,95	27	73	—	do.
2,1 : 1	1,75	5,73	8,86	33	67	Niederschlags-N 3,70 %	do. Gew. 42,7
2,4 : 1	1,06	2,19	4,09	45	55	—	do.
8,1 : 1	0,51	2,64	3,55	26	74	—	Gew. 42,6, 0,025 Extr. opii, Erbrechen
4,3 : 1	0,77	2,13	3,51	39	61	—	15 g Natr. bicarb.
12,7 : 1	1,47	3,75	6,38	41	59	—	do. Gew. 42,9
12,3 : 1	1,73	4,48	7,58	60	40	—	do.
9,5 : 1	—	3,38	—	—	—	—	do. Gew. 42,2
16,8 : 1	2,20	6,42	10,36	38	62	—	do.
19,2 : 1	2,85	5,79	10,88	47	53	—	do. Gew. 43,0
7,2 : 1	1,25	4,32	7,04	37	63	—	do.

Tabelle VI (Erna F., Uebersicht).

Datum	Diät	Ges.-N	Ges.-D	Gesammt-Acetonkörper	NH_3 in g	NH_3 in % des Ges.-N
13.—15. 11.	Strenge Diät, 57 g K. H.	13,03	98,1	19,19	2,35	14,7
15.—18. 11.	Hafer, 164 g K. H.	6,79	70,1	35,96	3,32	39,0
18.—20. 11.	Gemüse, 20 g K. H.	3,86	20,1	26,17	0,76	15,8
20.—22. 11.	Hafer, 168 g K. H.	6,21	54,8	18,66	0,73	9,7
22.—25. 11.	Gemüse, 17 g K. H.	6,41	14,0	14,11	0,39	5,0
25.—27. 11.	Strenge Diät, 0 g K. H.	5,62	5,7	12,67	0,19	2,7
27.—29. 11.	Gemüse, 17 g K. H.	5,63	16,0	14,92	—	—
29. 11.—1. 12.	Hafer, 176 g K. H.	5,05	42,3	11,80	—	—
1.— 4. 12.	Gemüse, 17 g K. H.	6,80	20,3	12,83	0,68	7,9
4.— 6. 12.	Strenge Diät, 4 g K. H.	8,03	38,2	15,74	0,43	4,4
6.— 9. 12.	Hafer, 177 g K. H.	7,56	90,4	10,98	0,37	4,0
9.—18. 12.	Gemüse, 18 g K. H.	5,58	31,4	7,70	0,67	9,9
18.—20. 12.	Gemüse + Fleisch, 17 g K. H.	5,25	56,9	—	0,42	6,6
20.—23. 12.	Hafer, 140 g K. H.	5,01	69,2	9,43	1,04	16,4

letzten Zeit. In den letzten Wochen hatte Pat. auf ärztliche Verordnung hin eine strenge Diät (Ausschluss von Kohlehydraten) erhalten.

Objectiver Befund: Blass, sehr mager, Haut trocken, welk, keine Oedeme, Zähne stark cariös, Alveolarpyorrhoe, deutlicher Acetongeruch der Atemluft. Ueber der rechten Spitze Schallverkürzung, vorn wie hinten. Ebenso links vorn oben bis zur zweiten Rippe. Beiderseits feuchtes Rasseln. Herz nicht verbreitert, Töne rein, Puls 96, klein und wenig gespannt. Abdomen ohne Besonderheiten. Stuhl normal, keinerlei Motilitäts- noch Sensibilitätsstörungen, Patellarreflexe beiderseits nur schwach auslösbar.

Pat. wurde von Mitte November bis Ende December von uns beobachtet und war dann noch bis Anfang Januar in der Klinik. Sie blieb nach ihrer Entlassung in Beobachtung, ohne dass die Zuckermenge zunächst wesentlich anstieg oder bedrohliche Symptome eintraten.

Nach ca. 14 Tagen, im Anschlusse an eine Familienfestlichkeit, erkrankte sie plötzlich unter Erbrechen, allgemeiner Mattigkeit und Schlafsucht. Der Zustand verschlimmerte sich rasch und die Kranke erlag in 2 Tagen dem Coma.

Unsere Beobachtung setzt in einem Zeitpunkt ein, wo die Kranke wochenlang hindurch sogenannte strenge Diät erhalten hatte. Die ersten Tage des Aufenthaltes wurden dazu benutzt, ihr zunächst die bisherige strenge Diät unter Brodzulage zu verabfolgen. Der Erfolg war der, dass Pat. zunehmend somnolent wurde und am 3. Tage, wo die eigentliche Behandlung durch Haferkur einsetzte, komatöse Erscheinungen bekam. Der schwere Zustand der Kranken liess es nicht zu, sie, wie den vorigen Fall, ohne Natr. bicarbonicum zu behandeln. Es wurde ihr dasselbe zunächst in reichlicher Menge (60 g) verabfolgt; später, nach Schwinden der komatösen Erscheinungen, in successive fallenden Dosen bis zur Alkalescenz des Urins. Von da ab wurde, ohne dass, wie wir weiter unten sehen werden, die Acidose völlig schwand, 15 – 20 g Natr. bicarbonicum während der ganzen Dauer der Beobachtung verabfolgt. In Folge dieses durch das Einsetzen des Coma nothwendig gewordenen medicamentösen Eingriffs wurde natürlich die Beurtheilung der einzelnen diätetischen Maassnahmen sowie die Verwerthung einzelner Factoren hierfür (NH_3)

sehr erschwert. Sonst erhielt Pat. nur einmal Opium, das sie sehr bald erbrach, so dass hierdurch der Stoffwechsel wohl nicht beeinflusst sein dürfte. Bei der Aufzeichnung der Diät ist wie im Fall II verfahren.

Was zunächst die Ausscheidung der stickstoffhaltigen Substanzen im Urin betrifft, so war das Verhältniss des Ammoniak- und des Harnstoffstickstoffes zu einander im Wesentlichen abhängig von der Grösse der Acidose und von dem allmählich eintretenden Ersatz des an Oxybuttersäure und Acetessigsäure gebundenen Ammoniaks durch das der Kranken verabfolgte Natron. Die Ammoniakausscheidung war natürlich während des Comas am höchsten; der Ammoniak-N entsprach mit 45 pCt dem Harnstoff-N. Es ist dies ein Werth, der das von von Noorden (11) beschriebene relative Maximum der Ammoniakbildung beim Diabetes darstellt. Sie sank dann allmählich bis auf minimale Werthe (2,7 pCt. pro Tag) mit der zunehmenden Alkalescenz des Urins herab. Nach Weglassen des Natrons und bei geringen Gaben desselben stiegen die Ammoniakwerthe um ein Weniges und erreichten nur an einzelnen Tagen den Werth von 1 g. Procentual war trotz der geringen Stickstoffausfuhr der Procentsatz des Ammoniak-N ein etwas höherer. An einzelnen Tagen erreicht er indessen wohl eine pathologische Höhe mit 18,5 pCt. (16. u. 17. 12.) und an den beiden Endtagen der Beobachtung (21.—23. 12.) mit 21 pCt. des Gesammt-N. Mitunter zeigt auch der Niederschlags-N abnorme Werthe, die am Schluss eingehender discutirt werden. Während der Periode der strengen Diät bei der Einlieferung (13. 12.) betrug derselbe 8,9 und 9,5 pCt. des Gesammt-N. Obwohl sich ein gleiches Verhalten bei den weiteren Perioden strenger Diät nicht deutlich zeigt, so dürfte es doch lediglich auf die hohe Fleischration zurückzuführen sein. Auffälliger erscheint diese Steigerung des dysoxydablen Stickstoffs [Spiro (12)] an zwei Gemüsetagen (22.—24. 11.) mit 12,2 bzw. 8,5 pCt. Gesammt-N.

Trotz der Schwere des vorliegenden Falles waren die ausgeschiedenen Zuckermengen durchaus keine sehr hohen. Die höchsten Ausscheidungen wurden während des Comas constatirt; sie betrugen 120 g. Während der Behandlung gelang es sogar, die Zuckerausscheidung vorübergehend bis auf 2,5 g pro die (25. u. 26. 11.) herabzudrücken, d. h. die Kranke practisch zuckerfrei zu machen; gegen Ende der Behandlung machte sich trotz der Haferperiode wiederum ein durch Schwankungen unterbrochener langsamer Anstieg der Zuckercurve geltend. Bemerkenswerth ist, dass die Kohlehydratbilanz während der Hafertage mit einer Kohlehydratzufuhr von 177—140 g pro die stets positiv war. Dagegen während der Periode mit strenger Diät stets negativ. Auffällig erscheint das sprunghafte Auftreten einer Vermehrung der Zuckerausscheidung bei derselben Diät; so z. B. 9,0 g gegenüber 33,3 g (1. 2. und 2. 3. 12.) sowie 16,5 gegen 40,3 und 17,1 gegen 63,5 g (14.—18. 12.), ohne dass dabei eine wesentlich grössere Urinmenge secernirt wurde.

Auf die relativ grosse Oxalsäureausscheidung während der Hafertage hat der eine von uns (13) bereits an anderer Stelle hingewiesen.

Die Acetonkörperausscheidung lässt bestimmte Rückschlüsse auf die Wirkung der einzelnen Diätformen nicht zu, weil die Differenzen zwischen



den einzelnen Perioden nur sehr geringe sind, nachdem die Acetonkörper einmal von der abnormen, während des Comas erreichten Höhe auf ein gewisses Minimum herabgegangen sind. Es wurden trotz Natrongaben bis zur Alkalescenz des Urines stets grössere Mengen derselben ausgeschieden, nur an einzelnen Tagen waren geringere Werthe als 10 g zu verzeichnen. Verhältnissmässig gross erscheint an einzelnen Tagen z. B. am 28. u. 29. 11. und am 3. u. 4. 12. der Antheil des Acetons an den Gesammtacetonkörpern mit 42 pCt. bzw. 35 pCt. trotz einer Gesammtausscheidung in mittlerer Höhe von 14 bis 17 g, ein Verhalten, wie es bei Fall II bereits erörtert ist.

Zu einigen Bemerkungen veranlassen noch die Gewichtsschwankungen der Kranken. In 15 Tagen nahm dieselbe um 4,7 kg zu, eine Zunahme, die ca. 13 pCt. des Gewichtes bei der Aufnahme ausmacht. Während dieser ganzen Zeit ist nur einmal eine Urinmenge von 2,1 Liter zu verzeichnen, vielfach erreicht dieselbe nicht einmal die Höhe von 1 Liter. Wenn dies Verhalten schon für eine Wasserretention spricht, so noch mehr die Thatsache, dass Oedeme der Knöchel auftraten und dass mit Schwinden des Hydrops das Körpergewicht binnen 4 Tagen auf 40 Kilo sank, also fast auf das beim Beginne der Beobachtung herunterging. Obwohl bei dem Zustandekommen des Hydrops das toxische Haferödem v. Noorden's eine gewisse Rolle spielen könnte, so handelt es sich hier jedoch im Wesentlichen um eine Wasserretention durch Natronüberschwemmung des Organismus; denn nach Aussetzen dieser Medication verschwand das Oedem binnen kürzester Frist.

Zum Schluss sei noch einiges Allgemeine und den beschriebenen Fällen Gemeinsame kurz erörtert.

Ammoniakausscheidung.

Bei mit Hafer behandeltem schwerem Diabetes behält unter Umständen, auch wenn die Acetonkörperausscheidung abnimmt, der Ammoniakgehalt des Urins häufig die gleiche relative Höhe bei, wie zu der Zeit, wo eine schwere Acidose das Krankheitsbild beherrschte. Einige in dieser Richtung auffallende Daten seien hier kurz erwähnt. Schon in der ersten Mittheilung von v. Noorden (14) sowie in den Beobachtungen von Falta (15) ist vielfach eine solche abnorme Höhe des Ammoniakgehaltes zu constatiren. Am auffallendsten ist diese Erscheinung jedoch bei Lampé (16) (absolutes Absinken des Ammoniaks von 16 g auf 1,4 g bei einem relativen Anstieg von 11 auf 40 pCt.). Diese Erscheinung ist indessen nicht constant, vielmehr verläuft in den meisten Fällen die absolute und relative Ammoniakcurve parallel. Unsere Kranken liessen im Allgemeinen eine so abnorme Höhe des Ammoniakgehaltes nicht durchweg erkennen. Es zeigte sich vielmehr, dass die Ammoniakausscheidung sowohl relativ wie absolut abhängig von der Grösse der Acidose sowie der Höhe des Eiweissumsatzes war. Immerhin deuten bei Einschränkung der N-Zersetzung auf 4—6 g Zahlen von 21 pCt. oder 18 pCt. Ammoniak-N wie in Fall III trotz gleichzeitiger Natrongaben oder Gleichbleiben der NH_3-Ausscheidung trotz Herabgehens der Acidose und N-Zersetzung (für die 2 ersten Perioden von Fall II) auf



eine Anomalie in der Ammoniakbildung hin, die durch die Acidose allein nicht genügend erklärt scheint. Nur ist bei Bewerthung der procentualen Ammoniakausscheidung darauf Rücksicht zu nehmen, dass dieselbe bei abnorm niedriger N-Zufuhr schon an und für sich normaler Weise vielleicht etwas höher einzuschätzen sein mag. Wenn man nicht annehmen will, dass in solchen Fällen an Stelle der Acetessigsäure und Oxybuttersäure andere Säuren auftreten, so könnte dieses Verhalten darin liegen, dass diese Gruppe schwerer Diabetiker überhaupt nicht im Stande ist, das im Körper entstehende Ammoniak durch Harnstoffbildung unschädlich zu machen. Diese Möglichkeit wird nahe gelegt durch die Erwägung, dass die Leber, in der sich hauptsächlich die Harnstoffsynthese vollzieht, aus den ketoplastischen Substanzen reichlich Aceton liefert. Somit könnten solche hohen Ammoniakwerthe vielleicht nur als Ausdruck der gestörten Leberfunction aufzufassen sein.

Niederschlagsstickstoff.

Ferner war die N-Vertheilung an einzelnen Tagen zu Gunsten des Niederschlags-N verschoben. So wurden 9,0—10,7 pCt. Niederschlags-N in Fall II beobachtet, im Fall III sogar einmal 12,2 pCt. und 8,6 pCt. Leider konnten aus äusseren Gründen Purinkörperbestimmungen nicht vorgenommen werden, sodass nicht festgestellt wurde, ob nicht letzteren im Wesentlichen die Höhe des Niederschlags-N zuzuschreiben ist. Allerdings stammen die hier angeführten Zahlen aus Perioden stickstoffarmer Kost (Gemüse und Hafer), die Purinsubstanzen in wesentlicher Menge nicht enthielt. Die mittlere Stickstoffausscheidung betrug für diese Tage im ersteren Falle 8,6, im zweiten Falle 6,1 g N. Wenn ich einen hohen Purinkörpergehalt von 0,6 g bis 0,2 g N pro die selbst annehme, so würde dieser nur 2,4 pCt. bezw. 3,2 pCt. des Gesammt-N ausmachen, so dass im ersten Falle von durchschnittlich 9,9 pCt. Niederschlags-N 7,5 pCt., im zweiten Falle von durchschnittlich 10,4 pCt. Niederschlags-N 7,2 pCt. auf den Rest-N entfielen. Aehnliche Befunde sind von Mandel und Lusk (17), sowie von v. Noorden (18) selbst beim Diabetes erhoben worden. Allerdings ist, wie auch bei der N-Ausscheidung, bei der Bewerthung dieser Befunde zu erwägen, dass bei der N-Fraction an eine Verschiebung bei vegetabilischer Kost zu denken ist. So hat kürzlich Spiro (19) für Kohlehydratfütterung und Hunger beim Hunde ein ähnliches Verhältniss gefunden. Ob indessen nicht doch hier zum Mindesten für den schweren Diabetiker abnorme Verhältnisse vorliegen, kann erst eine weitere Durchprüfung dieser Frage zeigen. Wenn das besprochene Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandtheile auch kein constantes ist [P. F. Richter (20)], so beweist dies an sich noch nichts gegen das Pathologische dieser Erscheinung, denn bei Körpern, die in so geringen Mengen und in so inconstanten Verhältnissen im Urin auftreten, muss man sich auf Schwankungen von vornherein gefasst machen.

Die Glukosurie.

Was den Verlauf der Zuckercurve anlangt, so ist bemerkenswerth, dass die Kohlehydratbilanz während der Hafertage stets positiv war, auch in Fall II, der sonst bezüglich der Glukosurie keine sehr günstige Reaction



zeigte. Auch fand eine beträchtliche Zuckerausscheidung in den ersten auf eine Haferkur folgenden Tagen bei den Kranken nicht statt. Auffallend ist dagegen, dass in Fall III, nachdem eine Woche lang Gemüsediät nach der Haferkur verabreicht war, plötzliche Steigerungen in der Zuckerausscheidung stattfinden, für die eine Ursache in dem diätetischen Verhalten nicht festzustellen war. So in der Zeit vom 14.—18. 12, wo hintereinander bei nicht wesentlich schwankender Urinmenge und gleichmässiger Diät 16,5 g, 30,3 g, 17,1 g und 63,5 g Zucker im Urin beobachtet wurden. Dieses Verhalten liess daran denken, dass vielleicht ein Theil der im Urin nicht erscheinenden Kohlehydrate des Hafers im Körper als Traubenzucker circuliren, deren der diabetische Organismus sich erst nach vielen Tagen entledigt. Es müsste dann allerdings eine erhebliche Steigerung des Blutzuckergehaltes stattfinden, da es sich (vergl. Fall III) um beträchtliche Kohlehydratmengen meist über 100 g handelt. Die Wasserretention kann dabei eine sehr wesentliche Rolle nicht spielen, denn bei einer Gewichtszunahme von 4,7 Kilo und einem hypothetischen Zuckergehalt von 0,2 pCt. würde dies nur 9,4 g Glukose ausmachen. Wenn man selbst annimmt, dass bei einem Gewicht von 40 kg und einem Wassergehalt des Körpers von 70 pCt. die ganze im Körper enthaltene Wassermenge an der Zunahme des Zuckergehaltes gleichmässig participire, so würde man bei einer Retention von 100 g Kohlehydrat noch immer eine Erhöhung des Zuckergehaltes der Gewebssäfte um 0,3 pCt. pro Tag erhalten. Wenn es auch nicht wahrscheinlich ist, dass diese maximale Zuckerretention wirklich statthat, so ist die Möglichkeit jedenfalls zuzugeben, dass wenn auch nicht die Gesammtmenge, so doch ein Theil der Kohlehydrate in dieser Weise im Körper eine Zeit lang circulirt. Es ist ja auch mehrfach nachgewiesen worden, dass sowohl beim pankreasdiabetischen Hunde [Mohr (21), Mohr und Hesse (22)] wie auch beim Menschen [v. Noorden (23), Naunyn (24), Liefmann und Stern (25)] ein starkes Missverhältniss zwischen Glykämie und Glukosurie bestehen kann. Hierzu kommt, dass systematische Untersuchungen über den Blutzuckergehalt bei Haferkuren nicht vorliegen. Der anfangs citirte Fall von v. Noorden mit so eklatant günstiger Haferwirkung zeigte trotz zuckerfreien Urins eine mässige Hyperglykämie. Jedenfalls bedarf diese Frage noch weiterer Klärung. Im Uebrigen lassen unsere Beobachtungen den Schluss zu, dass jedenfalls ein Theil des Hafers vom diabetischen Organismus verwerthet wird. Hierin liegt vielleicht auch die Erklärung für den Werth des Hafers als antiketoplastischen Factors. Wenn im Fall III sich gegen Ende der Beobachtung ein Ansteigen der Glukosurie bemerkbar macht, so mag dies darin liegen, dass in solchen Fällen mit nur temporärem Erfolge der Hafer, ähnlich wie die Lävulose, zunächst als ungewohnter Zellreiz wirkt [Lüthje (26)], bei öfterer Anwendung indessen versagt[1]).

1) Da längere Perioden kohlehydratfreier Kost in den vorliegenden Fällen nicht verabreicht wurden, so konnten wir Rückschlüsse auf die Quellen der Zuckerbildung im allgemeinen nicht machen. Es sei hier nur kurz auf ein bemerkenswerthes Verhalten des Falles III hingewiesen, bei dem wir den Falta'schen Quotienten (27) D: 5 N + K (D Zucker, N Stickstoffgehalt des Urins, K Kohlehydrat der Nahrung)



Ketonurie.

Der Einfluss der Haferkur auf die Acidose tritt in Fall II und III deutlich zu Tage; im ersteren gelingt es, dieselbe ohne Natron auf minimale Werthe herabzudrücken; in Fall III wird allerdings bei reichlicher Alkalizufuhr nicht nur das drohende Coma abgewandt, sondern auch durch fortgesetzte Hafer- und Gemüsediät die Glukosurie vorübergehend auf ein Minimum reducirt. Das Coma, dem diese Kranke noch einmal entging, veranlasst zu einer kurzen theoretischen Bemerkung über sein Wesen sowie über die Wirkungsweise des Hafers. Schon oben ist darauf hingewiesen worden, dass eine Gewichtszunahme von 4,7 kg, die auf Wasserretention durch Alkaligaben in der Hauptsache bezogen wurde, und die 13 pCt. des Körpergewichtes ausmacht, mit einer vielleicht nicht ganz unerheblichen Diluirung der Acetonkörper im Organismus gleichzeitig eine Herabsetzung ihrer toxischen Wirkung, die jetzt wohl als feststehend angesehen wird, bewirken muss. Der Kranken ist Natron bis zur Alkalescenz des Urins verabfolgt worden. Dazu wurden 280 g Natron in der Zeit vom 17.—28. 11. benötigt, die 336 g Oxybuttersäure entsprechen. Im Urin ausgeschieden wurden während dieser Zeit im ganzen 218 g dieser Substanz, von denen 72 g durch das ausgeschiedene Ammoniak und 146 g durch Alkali neutralisirt sein müssen. Somit würden schätzungsweise 158 g Natron übrig bleiben, welche dazu gebraucht sein müssen, um die im Körper vorhandene Oxybuttersäure in das Natronsalz überzuführen, wenn man annimmt, dass mit der Neutralisation des Urines das Maximum der thatsächlichen Absättigung der Acetonkörper durch Alkali erreicht wird. Dies würde einem Gehalte der Gewebe von 170 g Oxybuttersäure entsprechen. Wenn auch diese Zahl sicher zu hoch gegriffen ist, da ein Theil des Natrons sich im Koth findet, ein anderer an die normaler Weise auftretenden Säuren gebunden sein dürfte, und da ferner trotz der Alkaligaben Aceton mit der Athmungsluft entweicht, so ist doch ein Gehalt von 100—200 g Oxybuttersäure im Körper nichts Seltenes [Magnus-Levy) (28]. Selbst wenn man als Minimum der vorhandenen Oxybuttersäure die am Tage des Comas ausgeschiedene Menge von 47 g annimmt, so entspricht dies noch immer 1,2 g Oxybuttersäure pro Kilogramm Körpergewicht. Diese Zahlen zeigen, dass jedenfalls trotz des Natrons erhebliche Mengen Oxybuttersäure im Organismus zurückbleiben.

Es besteht hier also trotz Entgiftung der Säuren als solcher und trotz positiver Kohlehydratbilanz in dieser Zeit die Acetonkörperbildung weiterhin fort, mit der die Ausscheidung dieser Körper nicht gleichen

---

zur Beurtheilung der Zuckerbildung herangezogen haben. Nach einer 9tägigen Gemüseperiode (9.—18. 12.), wo er 56 betrug, steigt er bei Fleischzulage (18./20. 12.) auf 172, also weit über das theoretische Maximum. Da diese zweite Periode fettärmer wie die ersterwähnte war, so kann zur Erklärung dieses Verhaltens keine Zuckerbildung aus Fett, sondern augenscheinlich nur eine verspätete Ausscheidung längere Zeit retinirter Zuckermengen in Betracht kommen. Dies Verhalten ist eine Illustration dafür, dass es ausserordentlich schwierig ist, beim Diabetiker Rückschlüsse auf die Herkunft des Zuckers aus Relationen, wie dem Falta'schen Quotienten, zu machen.



Schritt hält. Günstig wirkt vielleicht trotzdem die relativ grosse Wasserretention, auf die ausführlicher Stäubli (29) hingewiesen hat, wodurch die Acetonkörper diluirt und ihre toxische Wirkung gemindert wird. Es fragt sich, ob nicht überhaupt der Wasserverarmung des diabetischen Organismus eine gewisse Rolle bei der Entstehung des Comas zukommt, eine Ansicht, die Rumpf (30) bereits vor Jahren vertreten hat.

Zum Schluss sei kurz noch einmal darauf hingewiesen, dass der Enderfolg bei den beobachteten Kranken insofern paradox erscheint, als die anscheinend mit Erfolg behandelten Fälle II und III in sehr kurzer Zeit nach der Entlassung am Coma zu Grunde gingen; dass dagegen der einer Therapie gar nicht unterzogene zuerst beschriebene Kranke, der in den ungünstigsten sozialen Bedingungen ohne jegliche Diät lebt, bereits über 1 Jahr die Beobachtungszeit überdauert hat.

Zusammenfassung.

1. Bei den beobachteten Fällen war die Glukosurie während der Hafertage stets geringer als die Kohlehydratzufuhr.
2. Die Beeinflussung der Zuckerausscheidung durch den Hafer war nicht abhängig von der Schwere des Falles.
3. Wahrscheinlich spielt bei der Haferwirkung eine Retention von Kohlehydraten im Blute eine Rolle.
4. Die günstige Einwirkung des Hafers auf die Glukosurie war bei Wiederholung nicht stets die gleiche, selbst da, wo der Zucker zunächst bis auf Spuren aus dem Urin schwand.
5. Trotz prompten Rückganges der Acidose nach Verabreichung des Hafers gelang es nicht, selbst bei hohen Natrondosen, dieselbe völlig zum Verschwinden zu bringen; vielmehr ist anzunehmen, dass trotz vermehrter Ausscheidung Ketonsubstanzen in erheblicher Menge im Körper zurückbleiben.
6. Die Stickstoffvertheilung im Harn liess an einzelnen Tagen eine durch Acidose nicht erklärte Vermehrung des Ammoniakgehaltes sowie des dysoxydablen Stickstoffs erkennen. Ob dies Verhalten der letztgenannten N-Fraction für manche Diabetiker charakteristisch oder nur eine Folge N-armer Ernährung ist, ist nicht zu entscheiden.

Literatur.

1. v. Noorden, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 36. S. 817.
2. Lampé, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. Bd. 13. S. 1.
3. Falta, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908. Bd. 2. S. 74.
4. Lüthje, Therapie d. Gegenw. N. F. 1910. H. 1.
5. Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 39. S. 397 und 1901. Bd. 43. S. 225.
6. Mohr, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1906. Bd. 2. S. 467.
7. Falta, cf. Anm. 3.
8. v. Noorden, Med. Klinik. 1909. Nr. 35. S. 1292.
9. Embden u. Schmitz in Abderhalden, Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden. Bd. 3. S. 906.



10. Neubauer, Verhandl. d. Deutschen Congresses f. innere Med. Wiesbaden 1910. S. 566.
11. v. Noorden, Pathol. d. Stoffwechsels. 1907. Bd. 2. S. 89.
12. Spiro, Hofmeister's Beiträge. Bd. 10. S. 272.
13. Jastrowitz, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 34.
14. v. Noorden.
15. Falta, siehe Anm. 3.
16. Lampé, siehe Anm. 2.
17. Mandel u. Lusk, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81. S. 472.
18. v. Noorden, Pathol. d. Stoffwechsels. 1907. Bd. 2. S. 91.
19. Spiro, siehe Anm. 12.
20. Richter, P. F., Charitéannalen. 1897. Bd. 22. S. 287.
21. Mohr, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1907. Bd. 4. S. 910.
22. Mohr u. Hesse, Ebendas. 1909. Bd. 6. S. 300.
23. v. Noorden, Pathol. d. Stoffwechsels. 1907. Bd. 2. S. 7—8.
24. Naunyn, Diabetes mellitus. 1906. S. 188/89.
25. Liefmann u. Stern, Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. 1. S. 299.
26. Lüthje, siehe Anm. 4.
27. Falta, Zeitschr. f. klin. Med. 1808. Bd. 65. 467 et sq.
28. Magnus-Levy, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908. Bd. 1. S. 352.
29. Stäubli, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 93. S. 107.
30. Rumpf, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 45. S. 260, sowie Dennstedt und Rumpf, Ebendas. 1906. Bd. 58. S. 84.

XXVII.

Aus der physiologischen Abtheilung des pathologischen Instituts am Allgemeinen Krankenhause St. Georg in Hamburg.

Ueber das Herzschlagvolumen, besonders im kalten und warmen Bade.

Von

Dr. **Arthur Bornstein,** Vorsteher der Abtheilung.

In der nicht geringen Literatur, die über den Einfluss hydrotherapeutischer Proceduren auf den Kreislauf existirt, finden sich die verschiedensten Ansichten darüber geäussert, wie diese Eingriffe auf das Herzschlagvolumen wirken. Es scheint mir daher angebracht, über die Bäderversuche, die ich in meiner Arbeit:[1]) „Eine Methode zur vergleichenden Messung des Herzschlagvolumens beim Menschen" kurz erwähnt habe, genauer zu berichten.

Es muss erwähnt werden, dass etwa gleichzeitig mit mir Friedr. Kraus[2]) über ähnliche Versuche berichtet hat, die er nach der Plesch'schen Methode angestellt hatte, und die ähnliche Resultate hatten, wie meine eigenen Versuche — eine erfreuliche Uebereinstimmung, die zu beweisen scheint, dass die Fehlerquellen der Plesch'schen Methode, wenigstens bei den Bäderversuchen, nicht so gross sind, wie von Manchen angenommen wird, resp. sich genügend aufheben. Im Gegensatz zu diesen Versuchen stehen aber die Angaben von Otfried Müller und seinen Schülern[3]), die zu anderen Resultaten kamen; die Methode dieser Autoren, die Tachographie bedarf deswegen zuerst einer Besprechung.

I. Das Tachogramm und seine Beziehung zum Schlagvolumen.

Das Tachogramm, d. h. die Curve, welche die Schwankungen der Geschwindigkeit des Blutes in den Arterien angiebt, wird im Allgemeinen nach der Kries'schen Methode der Flammenschreibung gewonnen. Die Methode hat von Kries selbst und auch von anderen eine eingehende Kritik erfahren, bei welcher sich gewisse Fehlerquellen gezeigt haben, die aber, wie namentlich O. Frank zeigte, das Princip der Methode un-

1) Pflüger's Arch. Bd. 132, S. 307 ff.

2) Liwschütz, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. 1907.

3) Otfr. Müller u. Veiel, Naturforscherversammlung 1908. — Dieselben, Volkmanns Vorträge. No. 606/608, 1910.



angetastet liessen, wenn sie auch in der jetzt üblichen Technik manche Ungenauigkeiten aufgedeckt haben. Ich will auf diese — übrigens relativ geringe — Unsicherheit der Methode nicht näher eingehen, sondern annehmen, dass es möglich ist, ein genügend getreues Tachogramm aufzuzeichnen. Und es soll nun vorläufig der Einfachheit halber auch angenommen werden, dass wir in der Lage sind, ein absolutes Tachogramm zu erhalten, d. h. eine Curve der Geschwindigkeit des Blutstromes. Ob das zulässig ist, werden wir später erörtern müssen.

In welcher Beziehung steht dann die in die Aorta geworfene Blutmenge zum Tachogramm?

Nehmen wir den einfachsten Fall an: das Tachogramm steigt am Anfange eines Herzschlages plötzlich von Null zu einer bestimmten Höhe, verbleibt während der Zeit t auf dieser Höhe und kehrt dann ebensoplötzlich wieder auf Null zurück. Der Querschnitt der Aorta, der unverändert geblieben sei, sei Q, die Geschwindigkeit (= die Höhe des Tachogramms) sei v. Dann ist die aus dem Herzen getriebene Blutmenge M:[1])

$$M = Q \cdot vt.$$

Dabei ist das Produkt vt die vom Tachogramm und von der Nulllinie eingeschlossene Fläche, und es zeigt sich also, dass die ausgeworfene Blutmenge proportional ist der vom Tachogramm beschriebenen Fläche.

Allgemein, d. h. wenn die eben gemachten, vereinfachenden Voraussetzungen nicht gelten, kann man sagen, dass die in der unendlich kleinen Zeit dt durch den Querschnitt Q getriebene kleine Blutmenge dM ist:

$$dM = Q\,vdt.$$

Nun ist aber vdt eine unendlich kleine, von zwei sehr nahe liegenden Ordinaten, dem Tachogramm und der Abscissenachse begrenzte Fläche, d. h. das Differential der vom Tachogramm und der Abscissenachse eingeschlossenen Fläche F, die wir im folgenden kurz die „Tachogrammfläche“ nennen wollen, so dass wir schreiben können:

$$dM = Q\,vdt = QdF.$$

Schon aus dieser Gleichung geht hervor, dass die Ansicht mancher Autoren falsch ist, die die Höhe des Tachogramms direct zu der Auswurfsmenge in ein bestimmtes Verhältniss bringen; es ist vielmehr die Tachogrammfläche, die von entscheidendem Einfluss auf das Schlagvolumen ist.

Die Integration dieser Gleichung, nämlich

$$M = \int Qvdt$$

ist an und für sich nicht einfach durchzuführen. Es ist uns namentlich die Grösse des Aortenquerschnittes Q in seinen Schwankungen ziemlich wenig bekannt. Immerhin wird man annehmen können, dass diese Schwankungen des Aortenquerschnittes im Verhältniss zur absoluten Grösse

1) Abzüglich der relativ geringen, in den Coronarkreislauf übergehenden Blutmenge.

des Querschnittes ziemlich klein sind, so dass man in erster Annäherung sicher einen constanten mittleren Querschnitt Q_m wird annehmen können (s. weiter unten). Dann kann man setzen:

$$M = Q_m \int v dt,$$

und, da

$$\int v\, dt = F$$

ist, so gelangt man zu der einfachen Formel:

$$M = Q_m F \tag{1}$$

d. h. die Tachogrammfläche, multipliziert mit dem mittleren Querschnitt der Aorta, ist gleich der aus dem Herzen ausgeworfenen Blutmenge.

Bei der Diskussion dieses Ausdruckes wird natürlich der Schwerpunkt darauf zu legen sein, ob die einfache Mittelung

$$Q_m = \frac{Q_{max} + Q_{min}}{2}$$

zulässig ist. Die Fragestellung ist eine ähnliche, wie bei der Berechnung des mittleren Blutdrucks. In unserem Falle wird man annehmen können, dass der Unterschied zwischen Q_{max} und Q_{min} 10—15 pCt. des absoluten Werthes von Q nur selten überschreiten wird[1]). Man wird also in vielen Fällen praktisch damit auskommen, wenn man Q_m ungefähr als Mittel zwischen Q_{max} und Q_{min} annimmt.

Vorläufig kommt es aber bei der theoretischen Discussion garnicht darauf an, wie man den Werth von Q_m berechnet. Es genügt zu wissen, dass es einen zwischen Q_{max} und Q_{min} gelegenen Werth giebt, der die oben abgeleitete Gleichung erfüllt. [Die mathematische Definition der Grösse Q_m ist dabei, wenn τ die Zeit einer Herzrevolution ist:

$$Q_m = \frac{\int_0^\tau Q dF}{F_\tau},$$

wobei F_τ die während der Zeit τ beschriebene Tachogrammfläche ist. Bei dieser Definition ist die Formel[1]) ohne Einschränkung gültig].

Die Formel (1) für den speciellen Fall des Schlagvolumens lautet übrigens (S = Schlagvolumen, $F\tau$ = Tachogrammfläche während des Herzschlages):

$$S = Q_m F_\tau \tag{1a}$$

Das Schlagvolumen hängt also nur vom Tachogramm und vom Querschnitte der Aorta ab. Es haben nun einige Autoren die Behauptung aufgestellt, dass das Schlagvolumen ausser vom Tachogramme noch vom Blutdruck abhängt; und diese Behauptung ist im gewissem Grade für die Lehre vom Blutdruck verhängnissvoll geworden, indem die mannigfachsten Schlüsse über die Beeinflussung des Schlagvolumens durch Bäder[2]), durch

1) Vergl. z. B. Strassburger, Arch. f. klin. Med. Bd. 91. S. 378.

2) Liwschütz l. c. 1907. — Otfr. Müller u. Veiel l. c. 1908, 1910. — Veiel, Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 42. — Dinkelacker, Diese Zeitschr. Bd. 8. 1910.



Medicamente[1]), durch psychische Einflüsse[2]) u. s. w. daraus gezogen worden sind. Darum muss ich auf diese Behauptung in Kürze eingehen.

Der Ausgangspunkt dieser Ueberlegungen war die folgende vielleicht missverstandene Bemerkung von Friedr. Kraus[3]):

„Alles, was die Leistung des Herzens wachsen macht oder vermindert, bewirkt eine gleichsinnige Schwankung des Blutdrucks und der Stromgeschwindigkeit. Was den Widerstand in den Arterien steigert oder herabsetzt, variirt ceteris paribus Arterienspannung und Blutgeschwindigkeit in entgegengesetzter Weise. Wenn aber der Blutdruck in Folge von Vermehrung der peripheren Widerstände erhöht ist, nimmt die Geschwindigkeit der Strömung ab, ist jedoch das Wachsthum durch erhöhte Leistung des Herzens hervorgerufen, steigert sich die Stromgeschwindigkeit."

und es folgt dann der Satz:

„Nachdem ich den v. Kries'schen Tachographen längere Zeit praktisch erprobt, erkannte ich auch die Eignung seiner Aufzeichnungen, uns Aufschluss zu gewähren über das Verhalten des Schlagvolumens gegenüber dem Tonus der peripheren Gefässe."

Diese Ausführungen Kraus' sind klein gedruckt und sind von ihm, soweit ich es übersehe, in späteren Arbeiten nicht weitergeführt worden. Von den oben genannten Forschern ist die Idee aber wieder aufgenommen worden und hat zu einer Reihe von Arbeiten Veranlassung gegeben.

Es geht nun aus den oben gemachten Ableitungen klar hervor, dass das Schlagvolumen ausser vom Tachogramm nur vom Aortenquerschnitt abhängt. Der Querschnitt der Aorta steht nun zwar in gewissen Beziehungen zum Blutdruck, doch sind dieselben noch keineswegs so durchsichtig, dass man auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit an Stelle des Aortenquerschnittes irgend eine Function des Blutdrucks einsetzen könnte. Wohl aber sind die Gedankengänge der genannten Autoren richtig, wenn man nur von der „Leistung des Herzens" oder von der „Arbeit des Herzens" spricht, wie übrigens Kraus es selbst gethan hat.

Die Arbeit A des linken Herzens ist nämlich bekanntlich gleich der Arbeit, die nöthig ist, um das Gewicht des während eines Herzschlags ausgeworfenen Blutes, also $S \times 1{,}055$, auf die Höhe des Blutdrucks p zu heben[4]), also:

$$A = pS \times 1{,}055,$$

oder nach Gleichung 1a:

$$A = Q_m \, pF_T \times 1{,}055. \tag{2}$$

In dieser Formel ist also der Blutdruck enthalten und in ihr spielt er die Rolle, die ihm Kraus zuschreibt.

1) Eychmüller, Berl. kl. Wochenschr. 1909. No. 37. — Vagt, Med. Klin. 1909. No. 49, No. 50, No. 51. — O. Müller, Congr. f. inn. Med. 1909.

2) Eychmüller l. c. — Vagt l. c.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 1.

4) Die von Zuntz, Tigerstedt, O. Frank und anderen an dieser Formel angebrachten Correcturen brauchen im speciellen Falle nicht berücksichtigt zu werden.



Fassen wir unsere Ueberlegungen zusammen, so können wir die folgenden Sätze aufstellen, die von Otfr. Müller und seinen Schülern in ihren Betrachtungen nicht recht gewürdigt worden sind:

1. Das Schlagvolumen ist nicht von der Höhe des Tachogramms, sondern von der vom Tachogramm beschriebenen Fläche abhängig.

2. Das Schlagvolumen ist, wenn das Tachogramm bekannt ist, nur noch vom Querschnitt der Aorta, nicht jedoch vom Blutdruck direct abhängig.

Nach diesen theoretischen Feststellungen können wir der Frage näher treten, wie der Zusammenhang zwischen Schlagvolumen und beim Menschen verzeichnetem Tachogramm sich in der Praxis gestaltet.

Misst man die Tachogrammfläche aus, oder, mathematisch gesprochen, integrirt man das Tachogramm, so begeht man einen Weg, der in umgekehrter Richtung schon oftmals von den Autoren vergangener Jahrzehnte beschritten worden ist.

Fick war es, der im Jahre 1869 darauf aufmerksam machte, dass man durch Differentiation des Plethysmogramms sich ein Tachogramm construiren kann. Das umgekehrte Verfahren wenden wir an: wir integriren das Tachogramm und wir müssen daher ein Phlethysmogramm erhalten. Wir treiben also auf diese Art Schlagvolumbestimmung mittelst verkappter Plethysmographie; und so müssen wir principiell gegen die Benutzung des Tachogramms dieselben Einwände machen, die neben älteren Autoren (z. B. Hoorweg) besonders Otfr. Müller in seinen verdienstvollen Arbeiten gegen die Verwendung der Plethysmographie zu diesem Zwecke erhoben hat.

Immerhin liegen die Verhältnisse doch günstiger als beim Plethysmogramm im Allgemeinen. Denn durch die Otfr. Müllerschen Tachogramme sind wir — falls man überhaupt Tachogramme bei seiner Versuchsanordnung aufzeichnet — dem Aortenursprung um Vieles näher gerückt als mit irgend einem Plethysmogramm; und wenn es überhaupt Bedingungen giebt, unter denen ein Schluss aus dem Verhalten einer Arterie auf das der Aorta gestattet ist, so wären solche Bedingungen bei einem Tachogramm des Truncus anonymus gegeben.

Dennoch ist es nicht erlaubt, aus den Tübinger Versuchen Schlüsse auf das Schlagvolumen zu ziehen, worauf mich Herr Geheimrath Zuntz noch besonders hinwies. Alle mit der Kries'schen Methode verzeichneten Tachogramme geben nämlich nur die Curve der Geschwindigkeitsänderungen, nicht aber die Lage der Coordinaten an, sodass eine Ausmessung der Tachogrammfläche unmöglich ist. Denn man kann die Höhenlage des Tachogramms durchaus nicht als constant ansehen, sondern dieselbe hängt, wie schon v. Kries gezeigt hat, von dem venösen Abfluss ab. Gerade aber durch die Proceduren, deren Einfluss wir untersuchen, dürfte der venöse Abfluss oft sehr erheblich verändert werden.

Resumirend können wir also sagen: Aus den bis jetzt vorliegenden Tachogrammen lassen sich keine Schlüsse auf das Herzschlagvolumen ziehen.



II. Versuche im kalten und warmen Bade nach meiner Methode der Schlagvolumbestimmung.

Die Methode beruht darauf, dass man die Versuchsperson Sauerstoff aus einem Sacke athmen lässt. Es tritt dadurch der in den Organen absorbirte Stickstoff allmählich in den Sack über, indem er vom Blut aus den Organen nach der Lungenoberfläche transportirt wird. Je grösser das Minutenvolumen, um so schneller vollzieht sich diese Wanderung des Stickstoffs. In Bezug auf die Einzelheiten des Verfahrens muss auf die ausführliche Begründung in meiner früheren Arbeit[1]) hingewiesen werden.

Franz Müller[2]) wendet im Zuntz'schen Institute die Methode so an, dass er nicht in die mit O_2 gefüllten Säcke direct ein- und ausathmet, sondern einen Kreislauf unter Trennung von Exspirations- und Inspirationsluft herstellt. Ich hatte gerade meine ersten Versuche in dieser Anordnung angestellt, sie später aufgegeben, da das andere Verfahren einfacher ist. Ich möchte aber doch wieder zum Verfahren des Kreislaufs zurückkehren, da es sicher einwandsfreier ist. Die Fehler der Methode sind relativ gering, wie Franz Müller ebenfalls weiter ausgeführt hat.

Es ist gelegentlich gesagt worden, meine Methode sei eine Modification der Plesch'schen. Das trifft nicht zu. Das einzige Gemeinsame der beiden Methoden ist der Umstand, dass bei beiden in Säcke geathmet wird. Dagegen möchte ich hervorheben, dass die Methode auf der speciellen Anwendung eines Gedankenganges von Zuntz auf das Problem des Schlagvolumens beruht. Zuntz hat vor Jahren[3]) zu ganz ganz anderen Zwecken das Problem der Stickstoffausscheidung erörtert, und seine Ausführungen haben seitdem eine bedeutende Rolle in der Theorie der Pressluftkrankheit gespielt[4]). Auch die von mir benutzte Technik schliesst sich eng an die von Durig im Zuntz'schen Institute ausgearbeiteten gasanalytischen Methoden an.

Das Tertium comparatonis ist also der ausgeschiedene Stickstoff. Ich habe alle Versuche an mir selbst angestellt, da es ausserordentlich schwierig ist, geeignete Versuchspersonen zu erhalten. Das geringste Eindringen von Luft durch Mund oder Nase muss nämlich mit Sicherheit den Versuch unbrauchbar machen. Ich habe zuerst an einer Anzahl von Tagen die erforderlichen Normalversuche gemacht, und zwar Versuche von 3 und 6 Minuten Dauer. Dann habe ich an anderen Tagen die entsprechenden Badeversuche ausgeführt. Vor und nach dem Versuche wurde der Blutdruck mit der Recklinghausen'schen Manschette gemessen, ebenso wurde der Puls vor- und nachher gezählt. Das ganze Bad dauerte etwa 12—15 Minuten, davon entfielen 8—10 Minuten auf die Vorbereitungen zum Versuch (Einrichten des Athemapparates, Blut-

1) Pflüger's Arch. Bd. 132. S. 307 ff.

2) Medic. Klinik. 1911. No. 9.

3) Fortschr. d. Medic. 1897. S. 16.

4) Vergl. z. B. H. v. Schrötter, Der Sauerstoff in der Prophylaxe der Pressluftkrankeit. Berlin 1906. — Haldane, Boycott u. Damant, Journ. of Hyg. Vol. VIII. S. 345 ff. — Bornstein, Berl. klin. Wochenschr. 1910. No. 27.



druckmessen, Pulszählen, 3 Minuten Vorversuch, während dessen ganz ruhig gesessen wurde), dann 3 Minuten Athemversuch im Bade zur Messung des Schlagvolumens und schliesslich noch 2—3 Minuten für das zweite Messen von Blutdruck und Pulsfrequenz.

Tabelle I. Normalversuche.

Pro 100 mm Hg Druckdifferenz ausgeschiedener Stickstoff	Bemerkungen	Pro 100 mm Hg Druckdifferenz ausgeschiedener Stickstoff	Bemerkungen
Versuchsdauer: 3 Minuten.		Versuchsdauer: 6 Minuten.	
35,61 ccm	—	50,98 ccm	—
34,90 „	—	49,63 „	—
34,85 „	—	51,00 „	—
34,04 „	—	48,70 „	—
26,71 „	—	43,77 „	—
27,88 „	—	49,71 „	—
27,36 „	—	50,92 „	—
31,17 „	—	48,72 „	—
31,87 „	—	42,62 „	—
28,68 „	Am Abende vorher reichlich Alkohol.	43,36 „	—
29,69 „	—	**48,04** ccm	Mittel der Versuche von 6 Min. Dauer.
28,41 „	Am Abende vorher reichlich Alkohol.		Mittlere Pulsfrequenz: 63,1. Mittlerer Blutdruck: Systolisch 113 mm Hg, diastolisch 82,7 mm Hg.
27,97 „	—		
30,88 ccm	Mittel der Versuche von 3 Min. Dauer.		

Die Resultate sind in der vorstehenden Tabelle zusammengestellt[1]). Tabelle I enthält die Normalversuche von 3 und 6 Minuten Dauer, die ich angestellt habe, während Tabelle II die Versuche im kalten und im warmen Bade zusammengestellt zeigt. Die Versuche der Tabelle I zeigen, wie die Stickstoffwerthe in den verschiedenen Versuchen schwanken. Dies scheint mir nur zum Theil auf die unvermeidlichen Analysenfehler zurückzuführen zu sein, zum andern Theil beruht es wohl auf wirklichen Schwankungen des Minutenvolumens. Geringste Muskelspannungen, die ja auch bei der Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels eine gefährliche Klippe bilden, mögen daran betheiligt sein; ferner spielen auch psychische Einflüsse, deren Bedeutung für Blutdruck, Pulsfrequenz usw. ja bekannt ist, die aber den respiratorischen Stoffwechsel nicht beeinflussen, eine ausschlaggebende Rolle. Schliesslich ist aber in Tabelle I sicherlich auch die Thatsache nicht zu verkennen, dass eine gewisse Gewöhnung an die Versuche — ähnlich wie auch bei Respirationsversuchen — stattgefunden hat, was daraus leicht erklärlich ist, dass die späteren Versuche durch das Einarbeiten des Gehilfen, der den Apparat bediente, sicherer vor sich gingen und daher mich, die Versuchsperson, weniger psychisch beeinflussten.

1) Ein Auszug aus diesen Tabellen findet sich schon in Pflüger's Archiv, Bd. 132, S. 137.

Tabelle II.

Stickstoffausscheidung von 100 mm Hg Druckdifferenz ccm	Am Anfang des Versuches			Am Ende des Versuches			Mittel			Bemerkungen
	Puls	Blutdruck		Puls	Blutdruck		Puls	Blutdruck		
		systol.	diast.		systol.	diast.		systol.	diast.	
35,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Bad 13 ° C.
36,69	72	120	86	72	131	96	72	125,0	91,0	„ 11 ° C.
33,32	70	137	107	70	113	80	70	125,0	93,5	„ 11 ° C.
35,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mittel
33,39	100	102	78	110	115	68	105	108,5	73,0	„ 42 ° C.
33,94	110	111	81	132	125	85	126	118,0	83,0	„ 44 ° C.
33,32	92	113	75	118	138	81	105	125,5	78,0	„ 44 ° C.
33,17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Mittel

Die Werthe für die Stickstoffausscheidung im kalten Bade[1]) (siehe Tab. II) — und damit auch für das Minutenvolumen — sind hoch; sie sind höher als die meisten Normalwerthe, wenn sie dieselben auch nicht sehr deutlich überragen. Wenn man aber dazunimmt, dass, wie eben ausgeführt, die ersten Werthe der Tab. I (die Versuche sind chronologisch geordnet) wahrscheinlich etwas zu hoch sind, so wird man doch dazu neigen, eine gewisse, wenn auch nicht sehr erhebliche Vergrösserung des Minutenvolumens anzunehmen, die sich natürlich bei Weitem nicht mit dem Minutenvolumen bei körperlicher Arbeit, oder auch nur bei forcirter Athmung vergleichen lässt, die aber dennoch wohl bemerkbar ist. Da die Pulsfrequenz ziemlich gleich geblieben ist, ist auch das Schlagvolumen etwas vergrössert.

Ich möchte jedoch noch hervorheben, dass diese Vergrösserungen im Vergleich zu den Anstiegen, die wir sonst bei Minuten- und Schlagvolumen zu sehen gewöhnt sind, praktisch kaum in Betracht kommen. Die geringen körperlichen Arbeiten, die noch bettlägerige Kranke zu verrichten pflegen — wie z. B. die Nahrungsaufnahme — übertreffen sicher an Wirksamkeit die kalten Bäder.

Auch für die warmen Bäder stellt sich, wenn man die Mittelzahlen vergleicht, eine Erhöhung des Minutenvolumens heraus, die aber noch geringer (nur halb so gross) ist, als diejenige nach kalten Bädern. Gleichzeitig aber sehen wir eine ganz beträchtliche Erhöhung der Pulsfrequenz, so dass eine ziemlich erhebliche Herabsetzung des Schlagvolumens daraus resultirt. Es sind die niedrigsten Werthe für das Schlagvolumen, die mir begegnet sind.

Wie wenig man aus den Spitzen der Tachogramme auf das Schlagvolumen schliessen kann, geht gerade aus diesen Versuchen hervor. Bei körperlicher Arbeit wie bei heissen Bädern schnellt die Spitze des Tachogramms besonders hoch, bei beiden steigt — nach Otfr. Müller —

1) Es wurden natürlich alle willkürlichen Bewegungen, insbesondere auch das Zittern im kalten Bade, völlig unterdrückt. Dass dies genügend gut gelungen ist, zeigen die erhaltenen Werthe für den Sauerstoffverbrauch.

der Blutdruck; bei beiden sollte man also nach seiner Formel eine Vermehrung des Schlagvolumens erwarten. In Wirklichkeit findet man bei körperlicher Arbeit die stärksten überhaupt beobachteten Vergrösserungen des Schlagvolumens, bei heissen Bädern die stärksten Herabsetzungen desselben.

III. Weitere Folgerungen über das Verhalten des Kreislaufs.

Die Arbeit des Herzens lässt sich auf bekannte Weise aus diesen Werthen berechnen (vergl. auch S. 385). Es findet sich dabei, wie aus der 10. Rubrik der Tabelle III hervorgeht, eine nicht unbeträchtliche Vermehrung der Herzarbeit pro Minute in den kalten Bädern. Auch bei den Versuchen im warmen Bade scheint eine Vermehrung der Herzarbeit angedeutet zu sein.

Ausser der Arbeit des Herzens lassen sich bei der Kenntniss des Schlagvolumens, wie wir sie gewonnen haben, noch andere Factoren des Kreislaufs beurtheilen. Es ist namentlich das Verhalten des Gefässsystems, dem man mit ungleich grösserer Sicherheit nähertreten kann. Es bieten sich dazu mehrere Wege, die verschieden beurtheilt werden müssen, und von denen ich die zwei nächstliegenden besprechen will.

1. Die Combination des Schlagvolumens mit der Blutdruckamplitude. Dieselbe würde auf der Recklinghausen'schen Formel beruhen:

$$\text{Schlagvolumen} = \text{Const.} \times \text{Amplitude} \times \text{Weitbarkeit}$$

Es ist also die mittlere Weitbarkeit, die man aus dieser Formel berechnen kann, wie ich es übrigens schon für die Muskelarbeit früher durchzuführen versucht habe.

In der folgenden Tabelle III sind diese leicht erhältlichen Zahlen enthalten, wobei die normale Weitbarkeit = 1 gesetzt wurde. Wie schon Recklinghausen selbst gezeigt hat, ist diese Formel nicht sehr genau, namentlich in Fällen, wie wir sie vor uns haben, in denen wir wissen, dass die Art des Druckablaufes in den Bädern stark schwankt. Dazu kommen noch die principiellen Einwände gegen die Zurückverlegung eines in der Brachialis gemessenen Blutdruckes in die Aorta. Der erstgenannte Einwand, nämlich der der Unzulässigkeit der Benutzung der Pulsamplitude an Stelle der Neigung der Ausflusscurve (s. bei Recklinghausen) lässt sich vielleicht dadurch verringern, dass

Tabelle III.

Versuch	Minutenvolumen	Schlagvolumen	Blutdruck mm Hg Mittel	Blutdruck mm Hg diastol.	Blutdruck mm Hg Amplit.	Capillardruck mm	Pulsfrequenz	Amplituden-Frequenzproduct	Arb. d. Herzens	Weitbarkeit	q^2	Weitbarkeit aus q^2
Normal	1,00	1,00	97,8	96,5	30,3	32	63,1	1912	1,00	1,00	1,00	1,00
Kaltes Bad . . .	1,30	1,21	112,5	82,7	32,0	14	68,0	2176	1,49	1,14	0,85	1,06
Warmes Bad . .	1,16	0,64	97,7	—	39,3	—	109,7	4311	1,16	0,49	—	—



man Treppencurven in der Art der Recklinghausen'schen aufschreibt, wobei dann allerdings die Ansicht verschiedener Autoren berücksichtigt werden muss, dass diese Treppencurven überhaupt kein zutreffendes Bild des wirklich herrschenden Blutdrucks geben. Diese Fehlerquelle ist ferner geringer bei

2. Der Combination des Schlagvolumens mit dem arteriellen und capillaren Blutdruck. Sie beruht auf der folgenden, ebenfalls von Recklinghausen abgeleiteten Formel:

$$q^2 = \frac{M}{h_m} \times \text{const.};$$

Dabei ist M das Minutenvolumen, h_m die Differenz zwischen mittlerem Blutdruck und Capillardruck, q der Querschnitt des ideellen Verbindungsrohres zwischen arteriellem und capillarem Reservoir. Diese Formel giebt übrigens eine andere Function des Kreislaufes als die oben gegebene, doch kann man mit Hülfe einer anderen, von O. Frank gegebenen Gleichung aus ihr auch die Weitbarkeit berechnen. Diese Gleichung schreiben wir (vergl. auch v. Recklinghausen l. c.) am besten in der Form:

$$\text{Weitbarkeit} = \text{const.} \times \frac{\text{log. nat. } \frac{h_m}{h_o}}{t\ q^2}$$

worin h_o die Differenz zwischen diastolischem und Capillardruck ist, t ist die Zeit eines Pulsschlages.

Ich selbst habe nur einmal im kalten Bade den Capillardruck nach Recklinghausen gemessen. Er sank etwas. Die daraus folgende Berechnung von q^2 findet sich in Tabelle III. Es ergab sich eine Verringerung von q im Bade, also eine Verengerung des Querschnittes des Verbindungsrohres zwischen arteriellem und capillarem Reservoir. Das klingt ganz plausibel, da sich ja die Gefässe der Extremitäten contrahiren, und wir den Blutdruck peripher gemessen haben. Für die Weitbarkeit berechnet sich daraus der Werth 1,06 gegenüber 1,14 nach der anderen Rechnungsart; die Uebereinstimmung ist ganz befriedigend, besagt aber nicht allzuviel, da beide Methoden an principiell der gleichen Fehlerquelle leiden.

Diese Art der Berechnung verringert den Fehler deswegen etwas, weil h_m weniger von der Pulsform abhängt als die Neigung der Ausflusscurve, sie führt aber die Messung des Capillardrucks ein, und es hängt von der Genauigkeit dieser Messung ab, ob diese oder die erste Berechnung vorzuziehen ist. Ausserdem können wir nur den Capillardruck der Extremitäten, nicht jedoch den der inneren Organe bestimmen.

Beide Methoden leiden besonders daran, dass der in der Brachialis gemessene Blutdruck einfach auf die Aorta übertragen wird. Der dadurch begangene Fehler dürfte häufig gering sein; in sehr vielen Fällen, bei Muskelarbeit und gerade bei Bädern, ist er doch wohl recht bedenklich. Es scheint mir überhaupt nicht angebracht, zwei so heterogene Dinge, wie die Auswurfsmenge des Herzens und den Blutdruck in der Brachialis miteinander zu combiniren. Dann geht man schliesslich sicherer, die

Auswurfsmenge in die Brachialis, über die wir ja durch direkte oder indirekte Plethysmographie Auskunft erhalten können, mit der Blutdruckmessung resp. Blutdruckschreibung zu combiniren. Denn die Formeln, die über die Auswurfsmenge des Herzens abgeleitet worden sind, müssen natürlich auch mutatis mutandis für die Auswurfsmenge der Axillaris in die Brachialis gelten. So erhalten wir wenigstens eine sichere Auskunft über das Verhalten der Armgefässe.

Hier scheint es mir, dass neue Versuche einsetzen müssen, um weitere Folgerungen aus den für das Schlagvolumen gewonnenen Werthen zu ziehen.

Zusammenfassung.

Es ist unmöglich aus dem Tachogramm, das nach der Kriesschen Methode gewonnen ist, auch bei Combination mit dem Blutdruck, irgendwelche Schlüsse auf das Herzschlagvolumen zu ziehen.

Im kalten Bade (11—13° C.) findet sich eine geringe Vergrösserung des Minutenvolumens bei etwa gleichbleibender Pulzfrequenz, also auch eine geringe Vergrösserung des Schlagvolumens.

Im heissen Bade (42—44° C.) findet sich eine noch geringere, vielleicht noch innerhalb der Fehlerquellen liegende Vergrösserung des Minutenvolumens bei beträchtlicher Erhöhung der Pulsfrequenz, also eine deutlich ausgesprochene Herabsetzung des Schlagvolumens.



XXVIII.

Aus der medicinischen Universitätspoliklinik Bern
(Director: Prof. Sahli; Assistenzarzt: Priv.-Doc. Dr. F. Seiler).

Beitrag zur Kenntniss der Wirkung von Eisen und Arsenik als Mittel gegen die Chlorose.

Von

Anna Zwetkoff aus St. Petersburg.

Die Behandlung der Chlorose mit Eisen und Arsenik ist zur allgemein gültigen Regel geworden, so dass in den medicinischen Lehrbüchern neben diätetisch-hygienischen Vorschriften stets die Anwendung von Eisen und Arsenik empfohlen wird. In der neuen Literatur dreht sich die Frage auch nicht mehr darum, ob das Eisen wirksam sei oder nicht, sondern es wird hauptsächlich die Frage discutirt, welches von den vielen Eisenpräparaten das wirksamste sei. Am meisten Beliebtheit besitzen auch heute noch die längst bekannten Blaud'schen Pillen, die auch in den verbreiteten Lehrbüchern von Strümpell, Eichhorst, v. Mering, Grawitz, Niemeyer, Laache etc. besonders empfohlen werden. Auch auf der Sahli'schen Klinik wird das Eisen, wenn irgend möglich, in Form von Blaud'schen Pillen verabfolgt und damit in der grossen Mehrzahl der Fälle innerhalb relativ kurzer Zeit die Heilung der Chlorose erzielt.

Ich konnte aus dem Material der Klinik von Prof. Sahli 33 Fälle von Chlorose zusammenstellen, bei denen der Hämoglobingehalt des Blutes bei einer Behandlung mit Blaud'schen Pillen von durchschnittlich 41 Tagen Dauer in prompter Weise anstieg, so dass der Hämoglobinwerth, der im Anfang der Behandlung im Mittel 42 betrug, am Ende der Behandlung nach ca. 6 Wochen im Mittel 85 erreichte. Dabei macht Prof. Sahli stets darauf aufmerksam, dass verhältnissmässig grosse Dosen Blaud-scher Pillen zur Erreichung einer prompten Wirkung verordnet werden müssen.

Ueber die unendlich zahlreichen organischen und unorganischen Eisenpräparate, welche als Ersatz für Blaud'sche Pillen zur Verwendung kommen, besteht eine nicht zu bewältigende Literatur. Bei den Untersuchungen dieser Präparate auf ihre Wirksamkeit wird hauptsächlich darauf Rücksicht genommen, ob dieselben von den Patienten gut ertragen werden und ob damit ein Ansteigen des Hämoglobinwerthes und eventl. der Erythrocytenzahl erreicht werden kann.

Es fällt einem aufmerksamen Leser dabei auf, dass über die Resultate der Behandlung von Bleichsüchtigen mit den verschiedenen Präparaten fast ausnahmslos in ziemlich unbestimmter Weise geurteilt wird, da man meistens Angaben findet, dass z. B. „in wenigen Wochen allgemeine Besserung eintrat“, oder dass dieses oder jenes Präparat „das wirksamste sei“. Es fällt auf, dass in der grossen Literatur über Chlorosebehandlung mit Eisenpräparaten nur ganz ausnahmsweise regelmässige, exakte Untersuchungen über die Fortschritte der Hämoglobinbildung und die successive Zunahme der Erythrocyten in den Fällen, wo dieselben vermindert waren, angestellt worden sind. Einzig derartige Untersuchungen würden feststellen lassen, ob ein Unterschied in der Wirksamkeit der verschiedenen Eisenpräparate wirklich besteht oder nicht.

Einigermaassen genauere Angaben über den Heilungsverlauf der Chlorosen finden sich bei folgenden Autoren:

Biernatzki (1) hält die grossen Dosen von Eisen für besonders wirksam, denn aus Vergleichen, die er mit den Resultaten der Eisenwasserbehandlung zog, erhielt er folgendes Ergebniss: bei der Behandlung mit Eisenpillen nahm die Zahl der rothen Blutkörperchen durchschnittlich um 58790, bei Behandlung mit Eisenwässern um 40410 pro Behandlungstag zu.

Nach Neuss ist das Ferrum phosphoricum cum Natrio citrico bei der Chlorosebehandlung völlig geeignet. Letzteres Präparat wurde auch von Graeber in einem Fall versucht. Bei einer täglichen Injection von 2 ccm einer Lösung von 1 : 30, später 1 : 6 steigt der Hämoglobingehalt in 54 Tagen von 5,6 auf 10,9 pCt.

Riemer u. Frisch rühmen nach den im Wiener Allgemeinkrankenhause unter Drasche gemachten Erfahrungen das Carniferrin bei Anämie und Chlorose, indem es zu 0,3 4 × tägl. bei gewöhnlicher Spitalkost, auch ohne Bettruhe unter Schwinden der subjectiven Beschwerden innerhalb 1 Woche bei Chlorose das Hämoglobin um 3 und später um 10 pCt. steigerte.

Von zahlreichen anderen Autoren wird meistens nur angegeben, dass bei Anwendung eines gewissen Eisenpräparates in 3—4—6 Wochen in der Regel Heilung erzielt worden sei.

Was die Behandlung der Chlorose mit Arsenik anbetrifft, so wird seine Wirkung im allgemeinen viel geringer taxirt als die Wirkung des Eisens, nur hier und da finden sich Angaben über günstige Resultate.

v. Noorden (2) sagt vom Arsen, dass ihm ein anregender Einfluss auf das Knochenmark zukommt.

Strümpell (3) äussert sich, dass das Arsenik als ein Mittel zu nennen ist, das zuweilen einen eigenthümlich günstigen Einfluss auf die Gesammtconstitution ausübt und daher in schwereren Fällen von Chlorose manchmal Anwendung verdient.

Widal u. Hirtz (4) sprechen sich günstig aus über die Verwendbarkeit des kakodylsauren Natriums bei Chlorose. Bei Tagesgaben von 0,05—0,1 subcutan konnte Widal Zunahme der Erythrocyten constatiren, die eine Zeit lang nach dem Aussetzen des Mittels persistirte, jedoch



nicht über die Normalzahl hinausging. Die Hämoglobinmenge wird auch vermehrt, jedoch nicht proportional der Zahl der Erythrocyten.

Für Beeinflussung der Chlorose verwandte Brenner (5) ein natürliches Arsenwasser, die Maxquelle in Leviko. Mit einer grossen Anzahl von Patienten wurde eine ungefähr 5—6 wöchentliche Trinkkur durchgeführt, mit kleinen Dosen von 3×15 ccm beginnend, aufsteigend bis zu 3×90 ccm und ebenso wieder abfallend, was einer Arsengabe von etwa $^1/_4$ mg bis zu $1^1/_2$ mg pro Dosis entspricht. Nach Beendigung der Kur war das Blutbild durchgehend ein besseres. Der Hämoglobingehalt war gesteigert, beispielsweise von 32 auf 55 pCt., von 48 auf 70 pCt., von 46 auf 68 pCt., von 24 auf 54 pCt.

Die Zahl der Erythrocyten erreichte jetzt in manchen Fällen normale Werthe und hatte sich öfters um eine bis zwei Millionen vermehrt.

In der „Therapie der Gegenwart", 51. Jahrgang, Heft 2 macht Klemperer (6) Bemerkungen über eine kürzlich veröffentlichte Vorlesung über Chlorose von v. Noorden. Der letztere empfiehlt zur Behandlung der Chlorose Eisen und in solchen Fällen, wo Eisen schlecht vertragen wird, sei es angezeigt, sich des Arsens zu bedienen.

Hilbert u. Lereboullet (7) empfehlen das kakodylsaure Eisenoxyd. Bei innerer Application werden Tagesgaben von 15—25 cg gut vertragen. K. und L. haben das Mittel bei Chlorose mit Erfolg benutzt.

Im ganzen sind somit in der Literatur nur spärliche Empfehlungen der reinen Arsenikbehandlung bei der Chlorose zu finden und im allgemeinen geht die Ansicht dahin, dass die Arseniktherapie erfolglos oder doch nur in geringem Maasse wirksam sei.

Viel häufiger als die ausschliessliche Arsenikbehandlung wird die Combination der Eisen- und Arseniktherapie empfohlen.

Nach Neumann spielt das neue Arsenpräparat „Asferryl" eine grosse Rolle bei Chlorosebehandlung. Es enthält 23 pCt. Arsen und 18 pCt. Eisen, dabei ist es etwa 35 mal ungiftiger wie arsenige Säure.

v. Noorden (8) sagt, dass die Verbindung von Eisen mit Arsen sehr wirksam ist.

Strümpell (9) hat mehrmals Fälle von Chlorose beobachtet, die nach dem Gebrauche von Eisen keine Besserung zeigten, während sie auf Eisen mit kleinen Mengen Arsen (0,002—0,004 3 mal tägl.) auffallend günstig reagirten.

Gordon (10): Eine Combination des Eisens mit Arsen besitzen wir in den natürlichen eisenarsenhaltigen Wässern, dieselben werden aber nicht immer gut vertragen. Dasselbe gilt auch von den anderen bisher gebräuchlichen Arzneicombinationen von Eisen und Arsen. Es ist deshalb immer noch von Interesse, ein verträgliches Eisenarsenpräparat zu kennen. Ein solches Präparat ist das Arsoferrin. Das Präparat hat sich an seiner Klinik gut bewährt. Ein Erfolg war fast immer zu constatiren, da in einer verhältnissmässig kurzen Zeit der Ernährungszustand der Patienten sich wirklich besserte, das Körpergewicht in die Höhe ging, die Zusammensetzung des Blutes normale Werthe erreicht.

Die Behauptung, dass die Behandlung der Chlorose mit Eisen und Arsenik wirksamer sei, als die Eisenbehandlung allein, ist hauptsächlich



begründet (neben spärlichen exacten Untersuchungen) durch den allgemeinen Eindruck der Praktiker und durch gelegentliche Beobachtung von Fällen, bei denen nach unbefriedigender Eisentherapie der Zusatz von Arsenik eine wesentliche Beschleunigung des Heilungsverlaufes hervorzurufen schien. Ueber die Wirkungsweise dieser beiden Stoffe (Eisen und Arsenik) bei der Behandlung der Chlorose wie überhaupt übrigens auch bei anderen Blutkrankheiten sind die Akten z. Z. noch nicht abgeschlossen. Für das Eisen gilt hauptsächlich die Ansicht, dass es nicht nur einen allfälligen Eisenmangel im Organismus ersetzt und dadurch eine vermehrte Hämoglobinbildung ermöglicht, sondern dass es hauptsächlich einen stimulirenden Einfluss auf die Function derjenigen Knochenmarkzellen ausübt, welche mit der Bildung des Hämoglobins und vielleicht auch der rothen Blutkörperchen betraut sind. Auch Meyer und Gottlieb (11) nehmen eine specifische Wirkung der Eisensalze auf die blutbildenden Organe (Knochenmark) an.

In Uebereinstimmung endlich mit dieser Annahme einer Anregung der blutkörperbildenden Organe durch Eisensalze stehen auch die histologischen Befunde am Knochenmark. Fr. Müller (12) fand, dass an anämisch gemachten Thieren bei Zufuhr von Eisensalzen in der sonst eisenarmen Nahrung das Knochenmark erheblich mehr kernhaltige rothe Blutkörper enthält als das der ohne Eisenzufuhr ernährten Controlthiere. Danach werden wir annehmen müssen, dass es sich bei der Eisenwirkung in der Chlorose um zweierlei Momente handelt: erstlich um die Verwendung des zugeführten Eisens als Material zum Aufbau des Hämoglobins und zur Bildung von eisenreichen organischen Reservestoffen in der Leber, Milz und anderen Organen, und zweitens um eine specifisch anregende Wirkung der Eisensalze auf die hämoglobinbildenden Zellen.

Prof. Sahli hat in seiner Vorlesung über die Chlorose die Ansicht geäussert, dass es an Baumaterial den Chlorotischen nicht fehlt. Es könne daher das medicamentös zugeführte Eisen nicht einfach als Baumaterial des Hämoglobins betrachtet werden. Jedenfalls bestehe die Hauptwirkung des Eisens in einer chemischen Reizung zur Bildung von Hämoglobin; dass es sich bei diesem Reizmittel gleichzeitig um das wesentlichste und specifische Baumaterial des Hämoglobins handelt, sei dabei wohl kein Zufall, sondern erkläre sich ohne weiteres durch die Annahme, dass die Zellen des Organismus wohl gesetzmässig gerade durch diejenigen Stoffe gereizt werden, welche sie verwerthen können. Wenn man Thiere mit Eisen füttert, so findet man, dass das Knochenmark rother wird. Je mehr Eisen dem Knochenmark zur Verfügung gestellt wird, um so mehr hat es Gelegenheit, Hämoglobin zu bilden.

Das Arsenik scheint nach den vorwiegenden Arbeiten und nach den zahlreichen Erfahrungen über ausschliessliche Arsenbehandlung bei der perniciösen Anämie hauptsächlich die Production der rothen Blutkörperchen zu beeinflussen, vielleicht durch Anregung einer intensiveren Production, vielleicht durch Anregung einer Bildung von qualitativ höherstehenden, resistenteren rothen Blutkörperchen.

Es lag nahe diese verschiedenen Fragen der Wirksamkeit von Eisen und Arsenik bei der Chlorosebehandlung an einem grösseren Kranken-



material genauer zu studiren um, wenn möglich, festzustellen wie sich einerseits der Einfluss dieser Stoffe einzeln und combinirt auf die Bildung des Hämoglobins bei Chlorose verhält und ob andererseits ein Unterschied in der Wirkung auf die Bildung der rothen Blutkörperchen besteht. Man durfte auch hoffen durch derartige genauere Untersuchungen an Kranken eine Bestätigung der vorhandenen experimentellen Befunde zu erzielen.

In der Absicht diese Verhältnisse abzuklären hat Priv.-Doc. Dr. F. Seiler ca. 15 Fälle von Chlorose theils mit Arsenik, theils mit Eisen, theils mit Eisen und Arsenik in der medicinischen Universitätspoliklinik und in seiner Privatpraxis behandelt und die Fortschritte hinsichtlich Hb. und Erythrocytenneubildung wöchentlich durch entsprechende Bestimmungen controllirt. Herr Dr. Seiler war so freundlich mir seine Krankengeschichten, die aus den Jahren 1907 und 1908 stammen, zu überlassen und hat mich beauftragt die Untersuchungen unter seiner Leitung weiter zu führen. Ich konnte dann auch in den letzten 2 Jahren weitere 20 Fälle in der angeführten Weise behandeln und beobachten und bin nun im Stande über die erwähnte Frage an Hand eines Materials von 33 Fällen zu berichten. Meine Patienten stammten zum grössten Theil aus der medicinischen Universitätspoliklinik, die übrigen verdanke ich der Freundlichkeit von Herrn Professor Sahli, welcher das Material seiner Klinik gütigst zur Verfügung gestellt hat.

Ich stelle im folgenden meine Fälle in drei Gruppen zusammen indem ich diejenigen vereinige, welche 1. mit Arsenik allein, 2. mit Eisen allein, 3. mit Eisen und Arsenik zugleich behandelt worden sind. Die Patientinnen wurden fast alle ambulant behandelt. Während der Zeit der Beobachtungen wurden regelmässig alle 8 Tage, bei einer geringeren Anzahl in etwas grösseren Zeitabständen Hb.-Bestimmungen und Blutkörperchenzählungen nach den üblichen Methoden (Hämometer nach Sahli) ausgeführt. Der Hämoglobinquotient wurde berechnet unter Annahme einer normalen Zahl der Erythrocyten von 5 Millionen und eines Hämoglobinwerthes von 70 = 100 pCt. für das weibliche Geschlecht. Es liess sich auf diese Weise zeigen, wie im Laufe der Behandlung bei günstigen Fällen successive die Regeneration von Hämoglobin und Erythrocyten vor sich ging und wie die verschiedenen Behandlungsmethoden in ihrem Werthe bedeutende Unterschiede erkennen lassen.

I. Behandlung der Chlorose mit Arsenik.

1. Frl. G., 20 J., Anamnese: Menses unregelmässig, manchmal profuse Blutungen, ohne Schmerzen. Frühere Krankheiten: Pneumonie vor 6 Jahren, oft leichte Bronchitis, viel Kopfschmerzen. Otitis media purulenta links. Beginn und Symptome der jetzigen Krankheit: nach einjähriger Ueberanstrengung bei der Arbeit mit Mattigkeit, Ohrensausen, Herzklopfen, Oedeme an den Füssen am Abend nach angestrengter täglicher Arbeit.

Status 7. IX. 09: Allgemeiner körp. u. geist. Habitus normal. Haut und Schleimhäute: Conjunctiven der Lider sind blass, ebenso die Lippen. Gesichtshaut blass. Sinnesorgane: Schwerhörigkeit links; Sehschärfe vermindert, Patientin klagt, dass sie abends mit der Lampe nicht gut arbeiten kann. Respirationsorgane normal. Circulationsorgane: Erweiterung des linken Ventrikels, systolisches Geräusch an der Mitralis, Nonnensausen. Geschlechtsorgane: linke Ovarialgegend ist etwas druckempfindlich, bei der Menstruation aber hat Patientin keine Schmerzen, kein Fluor.

Behandlung und Untersuchung:

7. IX. 09	Hb. 40 Er. 3,0 Mill.	Ther.: Acid. ars. 0,05 ad Pil. 20 2 × tgl. 2 Pil. (Acid. ars. 0,01 pro die)
14. IX. 09	Hb. 40 Er. 3,6 Mill.	Therapie gleich
21. IX. 09	Hb. 50 Er. 3,8 Mill.	" "

Geringer Anstieg des Hb. und der Erythr.-Zahl.

2. Frau H., 28 J. Anamnese: Erkrankung vor einem Jahr nach einer Geburt mit allgemeiner Körperschwäche, Appetitlosigkeit, Schwindel bei Beugen, Kopfweh.

Status 10. IX. 09. Haut und Schleimhäute blass. Vergrösserung des Herzens nach links. Auskultatorisch deutliches Nonnensausen an den Halsvenen hörbar.

Behandlung und Untersuchung:

20. IX. 09	Hb. 23 Er. 3,6	Ther.: Acid. ars. 0,0132 pro die innerlich
27. IX. 09	Hb. 21 Er. 3,5	" " " 0,0132 " "

Allgemeinbefinden ist nicht gebessert.

3. Frl. J., 19 J. Anamnese: Beginn und Symptome der Chlorose: (Patientin hat noch Symptome von Ulcus ventriculi gehabt) Kopfschmerz, Schwäche, Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe, Menses stark und unregelmässig.

Status 28. VII. 09. Haut und Schleimhäute blass. Patientin macht überhaupt den Eindruck einer schwächlichen, schlecht ernährten Person. Kein Blut im Stuhl.

Behandlung und Untersuchung:

28. VII. 09	Hb. 50 Er. 4,2 Mill.	Ther.: Acid. ars. in Inject. 0,005 pro die
29. VII. 09		" " " " " 0,01 " "
31. VII. 09		" " " " " 0,0075 " "
1. VIII. 09	Patientin hat Diarrhoe. Also 0,01 pro die konnte sie nicht vertragen, vielleicht ist das auf ihr Ulcus ventriculi zurückzuführen.	
3. VIII. 09	Hb. 50 Er. 4,2	Ther. Acid. ars. in Inject. 0,0075 pro die
4. VIII. 09		" " " " " 0,01 " "
5. VIII. 09	Magenschmerz.	" " " " " 0,005 " "
6. VIII. 09		" " " " " 0,0075 " "
7. VIII. 09	Magenschmerz.	" " " " " 0,005 " "
8. VIII. 09		" " " " " 0,005 " "
9. VIII. 09		" " " " " 0,005 " "
10. VIII. 09	Hb. 50 Er. 3,8	" " " " " 0,005 " "

Im Allgemeinen befindet sich die Patientin nicht besser.

4. M. S., 17 J. Anamnese: Beginn und Symptome der Krankheit vor 2 Monaten mit Kopfschmerzen von stechendem Charakter, Schwäche, Müdigkeit, Herzklopfen, Dyspnoe bei raschem Gehen und Aufsteigen. Menses 3—4 Tage lang, seit 8 Monaten unregelmässig, zuletzt ganz ausgeblieben.

Status. 13. VII. 09: Haut und Schleimhäute blass. Subjectiv Ohrensausen. Circulationsorgane: Nonnensausen sehr ausgesprochen, mässige Dilatation des linken Ventrikels. Systolisches Geräusch an der Herzspitze.



Behandlung und Untersuchung:

13. VII. 09	Hb. 32	Ther.:	Acid. ars. 0,1 pil. 30
	Er. 2,3		4 × tgl. 1 Pille (0,013 Acid. ars. pro die)
21. VII. 09	Hb. 36	Ther.:	Acid. ars. 0,12 pil. 40
	Er. 2,7		3 × tgl. 2 Pillen (0,018 Acid. ars. pro die)
28. VII. 09	Hb. 40	Ther.:	Acid. ars. 0,12 pilul. 40
	21. 3,5		3 × tgl. 2 Pillen (0,018 Acid. ars. pro die)

Die grossen Arsendosen werden gut vertragen, kein Wechsel im subjectiven Allgemeinbefinden.

5. Lina W., 17 J. Anamnese: Mutter leidet an Tubercul. pulmonum, eine Schwester anämisch. Seit 1 Jahr fühlte sich die Patientin immer matt, hatte sehr viel Schwindelanfälle und sogar manchmal Ohnmachtsanfälle. Vor einigen Monaten bemerkte Patientin, dass sie jeden Abend, nachdem sie am Tage viel herumgegangen war, geschwollene Beine hatte, die Oedeme schwanden aber Nachts. Schon seit mehreren Jahren war Patientin sehr blass gewesen, eine Verschlimmerung des Zustandes trat vor 1 Jahr ein. Patientin hat noch keine Menses.

Status 23. IX. 09: Herz vergrössert, an der Mitralis ein starkes, systolisches Geräusch. Nonnensausen beiderseits.

Behandlung und Untersuchung:

23. IX. 09	Hb. 10	Ther.: Acid. ars. in Inject. 0,002 p. d.
	Er. 3,1	
24.—30. IX. 09		„ „ „ 0,003 „
31. IX. 09	Hb. 9	
	Er. 2,4	

Wegen Misserfolgs muss Arseniktherapie aufgehoben werden.

6. Frl. B., 28 J. Anamnese: Seit 3 Monaten Schwindelanfälle, oft Kopfschmerzen. Seither blasses Aussehen, Hitzegefühl im Kopf, leichte Ermüdbarkeit bei der Arbeit, Herzklopfen und Athemnoth bei Treppensteigen, zeitweise Oedeme in der Knöchelgegend. Sie soll von jeher schwächlich gewesen sein: es habe ihr bald da, bald dort gefehlt, was, weiss sie nicht anzugeben. Menses vor einem Jahre regelmässig; seither bald alle 14 Tage, bald wieder nur alle 2 Monate.

Status vom 4. XI. 09: Kleine, schwächliche Patientin; von mässigem Ernährungszustand, Sensorium frei. Klagen: Schwäche, Schwindelgefühl, Kopfweh, Herzklopfen, Dyspnoe bei Anstrengung. Puls 92, von geringer Spannung, regelmässig; Blutdruck 150; Respiration 26. Haut und Schleimhäute blass, keine Cyanose, keine Oedeme; leichtes Nonnensausen; über Mitralis systolisches Geräusch.

Behandlung und Untersuchung:

4. XI. 09	Hb. 5,0	Ther.: Acid. ars. in Injection	0,001
	Er. 4,7 Mill.		
5. XI. 09		„ „ „ „	0,002
6. XI. 09		„ „ „ „	0,003
7. XI. 09		„ „ „ „	0,004
8. XI. 09		„ „ „ „	0,005
9. XI. 09		„ „ „ „	0,006
10. XI. 09		„ „ „ „	0,007
11. XI. 09		„ „ „ „	0,007
12. XI. 09	Hb. 50		
	Er. 4,9	„ „ „ „	0,008
13. XI. 09		„ „ „ „	0,009
14. XI. 09		„ „ „ „	0,01
15. XI. 09		„ „ „ „	0,01



16. XI. 09		Ther.: Acid. ars. in Injection 0,01
17. XI. 09		" " " " 0,01
18. XI. 09		" " " " 0,01
19. XI. 09	Hb. 45	
	Er. 4,7	" " " " 0,01
20. XI. 09		" " " " 0,01
21. XI. 09		" " " " 0,01
22. XI. 09		" " " " 0,012
23. XI. 09		" " " " 0,014
24. XI. 09		" " " " 0,015
25. XI. 09	Hb. 52	
	Er. 5,0	" " " " 0,015
26. XI. 09		" " " " 0,017
27. XI. 09		" " " " 0,017

Arsen wurd imemer gut vertragen. Vermehrung des Hb. und der Er.-Zahl gering.

7. Frl. N., 19. J. Anamnese: Patientin menstruirte seit ihrem 12. Jahre unregelmässig, ohne Schmerzen. Seit dem letzten Jahre keine Menses. Seit 5 Jahren ist die Patientin immer bleich gewesen; eine besondere Verschlimmerung des Zustandes trat immer im Frühling auf. Sie war sehr schwach und hatte viel Kopfweh, auch hatte sie oft Schwindel. Oft Herzklopfen, das bei Treppensteigen sehr stark wurde und mit Athemnoth verbunden waren.

Status 12. X. 09: Haut und Schleimhäute von gelblicher Farbe. Respirationsorgane normal. Circulationsorgane ausser Nonnensausen normal.

Behandlung und Untersuchung:

12. X. 09	Hb. 40	Ther.: Acid. ars. in Inject.	0,002 pro die.
	Er. 5,0		
13. X. 09 und 14. X. 09		" " "	0,003 " "
15. X. 09 " 16. X. 09		" " "	0,004 " "
17. X. 09 " 18. X. 09		" " "	0,005 " "
19. X. 09	Hb. 47		
	Er. 4,5	" " "	0,006 " "
20. X. 09		" " "	0,007 " "
21. X. 09 und 22. X. 09		" " "	0,008 " "
23. X. 09		" " "	0,009 " "
24. X. 09 " 25. X. 09		" " "	0,01 " "
26. X. 09	Hb. 43		
	Er. 3,5	" " "	0,01 " "

Geringe Vermehrung des Hb.; starke Verminderung der Er.-Zahl.

8. F. H., 19 J. Anamnese: Vor einigen Monaten Beginn der Krankheit mit Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schlafsucht, rascher Ermüdung, Ohrensausen, allgemeinem Unwohlsein. Menses seit dem 14. Jahre unregelmässig mit Schmerzen.

Status 18. XI. 09: Mittelgrosses, gut genährtes Mädchen, körperlich und geistig gut entwickelt. Haut blass, Schleimhäute trocken. Circulationsorgane: Verstärkung des 2. Pulmonaltons, keine Geräusche, kein Nonnensausen.

Behandlung und Untersuchung:

18. XI. 09	Hb. 55	Ther.:	Acid. ars. 0,05 pil. 20
	Er. 5,8		3 × tgl. 1 Pille (0,0075 Acid. ars. p. d.)
24. XI. 09	Hb. 65	"	Acid. ars. 0,05 pil. 20
	Er. 5,6		3 × tgl. 1 Pille (0,0075 Acid. ars. p. d.)



1. XII. 09 Hb. 65 Ther.: Acid. ars. 0,05 pil. 20
Er. 5,4 3 × tgl. 1 Pille (0,0075 Acid. ars. p. d.)
Leichte Verminderung der Er.-Zahl und Vermehrung des Hb.

9. Frl. F., 17 J. Anamnese: Erkrankung vor einigen Monaten mit Schwäche, Herzklopfen, Kopfschmerzen. Vergrösserung des Herzens nach links, systolisches Geräusch an der Mitralis. Nonnensausen.

Behandlung und Untersuchung:
22. XII. 08 Hb. 31 Ther.: Acid. ars. 0,05 pil. 30 tgl. 4
Er. 2,9 (0,0066 Acid. ars. pro die)
12. I. 09 Hb. 27 „ Acid. ars. 0,008 pro die
Er. 2,5
Arsenik wird gut vertragen, aber keine Besserung objectiv und subjectiv.

10. Frl. R. Anamnese: Beginn der Krankheit mit für Chlorose typischen Symptomen. Patientin klagt jetzt hauptsächlich über Kopfschmerzen, Müdigkeit, Herzklopfen und Athemnoth. Herz normal; Nonnensausen sind vorhanden.

Behandlung und Untersuchung:
17. II. 09 Hb. 27 Ther.: Acid. ars. 0,006 pro die innerlich
Er. 4,1
12. III. 09 Hb. 35 „ „ 0,006 „ „
Er. 4,1
Subjectiv keine Besserung trotz dem Hämoglobinanstieg.

11. Frl. B., $19^1/_2$ J. Anamnese: Eine Schwester von der Patientin litt ebenfalls an Chlorose. Patientin selbst war schon vor 2 Jahren an Chlorose erkrankt und entsprechend behandelt. Beginn der jetzigen Erkrankung im Frühjahr mit Herzklopfen, Mattigkeit, Kopfschmerzen etc.

Status 12. XII. 07: Systolisches Herzgeräusch, an der Spitze maximal; Vergrösserung des Herzens nach links und oben.

Behandlung und Untersuchung:
12. XII. 07 Hb. 35 Ther.: Acid. ars. 0,004 pro die innerlich
Er. 4,0
13. XII. 07 „ „ 0,006 „ „
14. XII. 07 „ „ 0,008 „ „
15. XII. 07 bis 24. XII. 07 „ „ 0,01 „ „
24. XII. 07 Hb. 35 „ „ 0,01 „ „
Er. 3,6
Behandlung ohne Erfolg.

12. Frl. W., 21 J. Anamnese: Erkrankung vor ca. 2 Monaten mit Schwäche, Herzklopfen, Schlafsucht, Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, allgemeinem Unwohlsein. Früher war Patientin immer gesund. Familienanamnese ohne Belang.

Status 13. II. 08: Patientin zeigt keine Herz- und Venengeräusche.

Behandlung und Untersuchung:
13. II. 08 Hb. 35 Ther.: Acid. ars. 0,006 pro die innerlich
Er. 4,0 Diät wegen Magenbeschwerden
27. II. 08 Hb. 35
Er. 3,6 Magenbeschwerden sind gebessert.
Blutbild ist eher schlechter geworden.

13. Frl. Z., 18 J. Anamnese: Beginn der Krankheit mit häufigen Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwindelanfällen, Hyperaciditätsbeschwerden.



Status 5. III. 08: Am Herzen schwaches systolisches Geräusch an der Pulmonalis, Nonnensausen. Aussehen sehr blass und matt.

Behandlung und Untersuchung:

5. III. 08 Hb. 39 Ther.: Acid. ars. 0,008 pro die innerlich
Er. 4,7
14. III. 08 Hb. 47
Er. 4,6

Subjectiv fühlt sich Patientin nicht besser. Anstieg des Hämoglobins.

Im Anschluss an diese Krankengeschichten stelle ich im Folgenden die Resultate tabellarisch zusammen:

Tabelle I. Resultate der Behandlung mit Arsenik.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
Hämoglobin (n. Sahli).													
Beginn der Behandlung	40	23	50	32	10	50	40	55	31	27	35	35	39
nach der 1. Woche . . .	40	21	50	36	9	50	47	65	—	—	—	—	47
„ „ 2. „ . . .	50	—	50	40	—	45	43	65	—	—	35	35	—
„ „ 3. „ . . .	—	—	50	40	—	52	—	—	27	35	—	—	—
Erythrocyten (in Mill.)													
Beginn der Behandlung	3,0	3,6	4,2	2,3	3,1	4,7	5,0	5,8	2,9	4,1	5,1	4,0	4,7
nach der 1. Woche . . .	3,6	3,5	4,2	2,7	2,4	4,9	4,5	5,6	—	—	—	—	4,6
„ „ 2. „ . . .	3,8	—	3,8	3,5	—	4,7	3,5	5,4	—	—	4,8	3,6	—
„ „ 3. „ . . .	—	—	3,5	2,9	—	5,0	—	—	2,5	4,1	—	—	—
Quotient													
Beginn der Behandlung	0,95	0,46	0,85	0,99	0,23	0,76	0,57	0,68	0,76	0,47	0,50	0,63	0,59
nach der 1. Woche . . .	0,79	0,45	0,85	0,95	0,26	0,73	0,75	0,83	—	—	—	—	0,73
„ „ 2. „ . . .	0,94	—	0,94	0,82	—	0,68	0,88	0,86	—	—	0,52	0,70	—
„ „ 3. „ . . .	—	—	1,02	0,98	—	0,74	—	—	0,77	0,61	—	—	—

In der folgenden Tabelle II habe ich die Durchschnittswerthe bei Beginn und zu Ende der Behandlung zusammengestellt, wobei ich diejenigen Fälle zusammenfasste, welche während eines gleichen Zeitraums behandelt worden sind.

Tabelle II. Durchschnittsresultate bei Behandlung mit Arsenik[1]).

	Dauer der Behandlung.		
	1 Woche	2 Wochen	3 Wochen
Hämoglobin: Beginn der Behandlung	36,50	41,00	38,00
Ende „ „	35,00	45,60	40,80
Erythrocyten: Beginn „ „	3,35	4,42	4,04
Ende „ „	2,95	4,22	3,60
Quotient: Beginn „ „	0,35	0,67	0,77
Ende „ „	0,35	0,78	0,82

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass die reine Arsentherapie bei der Chlorose keine Erfolge aufzuweisen hat. Nach 2—3 wöchiger

1) Die Tabellen sind so hergestellt, dass immer gleichartige Fälle zusammengefasst wurden.



Behandlung zeigte zwar das Hämoglobin im Durchschnitt eine ganz leichte Vermehrung, die Zahl der Erythrocyten dagegen nahm in der Mehrzahl der Fälle merklich ab.

Es liess sich somit, wenigstens was die Chlorose betrifft, ein Einfluss des Arseniks auf die Funktion des Knochenmarks, rothe Blutkörperchen zu bilden, in keiner Weise feststellen. Die reine Arseniktherapie, d. h. die Anwendung des Arseniks unter Ausschluss hygienisch-diätetischer Vorschriften (Liegekur, Höhenaufenthalt, Hydrotherapie etc.) ist absolut erfolglos. Die Erfolge, welche durch Trinkkuren von arsenikhaltigen Wässern an den bekannten Kurorten bei Chlorose zweifellos erzielt werden, beruhen also wohl fast ausschliesslich auf der Wirkung des Klimas, der veränderten Lebensweise etc. und nicht auf der Wirkuug des Arseniks. Es sei denn, dass es sich um Wässer mit gleichzeitigem Arsen- und Eisengehalt handelt. Ich möchte nicht unterlassen, bei dieser Gelegenheit die Erfahrung zu betonen, dass Chlorosekranke im Allgemeinen nur mässige Dosen von Arsenik vertragen, so dass z. B. von unseren Fällen mehrere schon auf Mengen von 0,006—0,01 Acid. arsenic. pro die mit intensivem Unwohlsein, Erbrechen, Darmstörungen etc. reagirt haben.

II. Behandlung der Chlorose mit Eisen.

1. Frl. S., 17 J. Anamnese: Systol. Herzgeräusch, Nonnensausen ist vorhanden. Klagen: Dyspnoe, Herzklopfen, Müdigkeit, Schlafsucht, Schwindelanfälle, Nasenblutungen. Patientin ist klein, mager und hat blasses Aussehen.

Behandlung und Untersuchung:

4. VIII. 09	Hb. 40	Ther.: Ferri sulfur.
	Er. 2,9	Kalii carbon. ana 0,9 pro die innerlich[1])
11. VIII. 09	Hb. 55	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,2	
18. VIII. 09	Hb. 62	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,4	
25. VIII. 09	Hb. 65	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,7	
1. IX. 09	Hb. 70	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,8	

Hämoglobinwerth $\frac{70}{70}$ = Norm für weibliches Geschlecht = 100 pCt.

Patientin fühlt sich viel besser. Keine accidentelle Geräusche und Nonnensausen mehr. Geheilt entlassen.

2. Frl. J., 25 J. Anamnese: Erkrankung vor 6 Monaten mit Kopfschwindel, Dyspnoe, Schwäche. Patientin bietet jetzt die typischen Chlorosesymptome dar.

Behandlung und Untersuchung:

17. VIII. 09	Hb. 50	Ther.: Ferri sulfur.
	Er. 3,5	Kalii carbon. ana 0,6 pro die innerlich

1) Wir verordnen in der Regel:
Rp. Ferri sulfurici
Kalii carbonici ana 10,0
Mas. pil. q. s. ut f. pil. No. C.
S. 3 × tägl. 2—3 Pillen zu nehmen.



24. VIII. 09	Hb. 55	Ther.: Ferri sulfur.
	Er. 3,2	„ Kalii carbon. ana 0,6 pro die
31. VIII. 09	Hb. 65	„ „ „ „ 0,6 „ „
	Er. 4,9	

Subjectiv fühlt sich Patientin besser. Blutbild ist wesentlich gebessert. Patientin ist geheilt entlassen.

3. Frl. H., 27 J. Anamnese: Mutter und 2 Geschwister waren anämisch. Schon als Kind war Patientin immer blass und schwächlich. Jetzt vor 1 Jahre haben die Erscheinungen zugenommen. Patientin klagt über Kopfweh, Dyspnoe, Schwäche etc.

Behandlung und Untersuchung:

14. IX. 09	Hb. 21	Ther.: Ferri sulfur.
	Er. 3,5	Kalii carbon. ana 0,9 pro die innerlich
24. IX. 09	Hb. 35	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 3,8	
1. X. 09	Hb. 50	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,0	
7. X. 09	Hb. 58	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,1	
14. X. 09	Hb. 65	„ „ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,5	

Patientin fühlt sich ganz gut. Hb.- und Er.-Zahl sind rasch angestiegen.

4. Frl. G., 21 J. Anamnese und Status für eine Chlorose typisch. Patientin bietet noch Symptome von Ulcus ventriculi dar.

Behandlung und Untersuchung:

21. IX. 09	Hb. 50	Ther.: Ferr. sulfur. 0,9
	Er. 3,8	„ Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
28. IX. 09	Hb. 55	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,1	
5. X. 09	Hb. 65	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,0	
12. X. 09	Hb. 70	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,2	

Regelmässige Steigerung des Hämoglobins. Keine grosse Vermehrung der Er.-Zahl. Hb. ist bis zur Norm gestiegen. Keine Chlorosebeschwerden mehr.

5. Frl. B., 27 J. Anamnese: Unregelmässige Menstruation seit ihrem 18. Jahre, vor einem Jahre ganz aufgehört. Klagen über Kopfweh, Ohrensausen, Müdigkeit, Dyspnoe, Schlafsucht. Herz: Dilatation des linken Ventrikels, systolisches Geräusch an der Spitze maximal. Respirationsorgane normal. Nonnensausen beiderseits an den Halsvenen. Haut und Schleimhäute sind trocken aber nicht sehr blass.

Behandlung und Untersuchung:

25. XI. 09	Hb. 52	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 5,0	„ Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich
2. XII. 09	Hb. 55	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 5,3	
8. XII. 09	Hb. 45	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 4,8	
15. XII. 09	Hb. 57	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 4,9	



22. XII. 09	Hb. 68	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 4,9	„ Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich
29. XII. 09	Hb. 65	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 5,5	

Patientin fühlt sich ganz gut. Blutbild ist fast normal.

6. Frl. F., 19 J. Anamnese: Die Symptome der Chlorose hat die Patientin schon seit 3 Jahren, ist aber nie entsprechend behandelt. Menses seit ihrem 15. Jahre unregelmässig und nicht stark. Herz normal; kaum hörbares Nonnensausen. Respirationsorgane normal.

Behandlung und Untersuchung:

2. X. 09	Hb. 47	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 4,6	„ Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
16. X. 08	Hb. 54	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,4	

Patientin ist nicht mehr gekommen.

7. Frl. L., 17 J. Anamnese: Vor 2 Monaten verspürte die Patientin Müdigkeit, Herzklopfen und war dann den ganzen Tag schläfrig. Status: Typische Chlorose.

Behandlung und Untersuchung:

3. II. 10	Hb. 40	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 5,0	„ Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
10. II. 10	Hb. 55	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,0	
17. II. 10	Hb. 60	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,3	
24. II. 10	Hb. 66	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,9	

Die Erythrocyten steigen bis fast 6 Millionen. Bei Beginn der Behandlung war die Zahl der Er. normal. Patientin ist geheilt entlassen.

8. Frau W., 25 J. Anamnese: Seit einem Jahre bleichsüchtig. Nonnensausen stark. Im Stehen systolisches Geräusch an der Mitralis. Klagen: Schlafsucht, Müdigkeit, Schwindelanfälle, Nasenblutungen. Haut und Schleimhäute sind sehr blass.

Behandlung und Untersuchung:

13. XI. 09	Hb. 31	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 4,6	„ Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich
26. XI. 09	Hb. 47	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 4,6	
10. XII. 09	Hb. 54	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 6,2	

9. Frl. R., M. 21 J. Anamnese: Erkrankung vor einem Jahr mit Kopfschmerzen, Athemnoth, Müdigkeit, Ohrensausen, Schlafsucht, Abends mit Oedemen an Händen und Füssen. Kurz vor der Erkrankung musste die Patientin schwere körperliche Arbeit leisten. Familienanamnese ohne Belang. Typische Chlorose.

Behandlung und Untersuchung:

1. I. 09	Hb. 35	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 4,0	„ Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
14. I. 09	Hb. 50	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,6	
28. I. 09	Hb. 62	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,8	
12. II. 09	Hb. 70	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,3	

Patientin fühlt sich ganz gesund. Oedeme sind auch nicht mehr vorhanden. Blutbild hat sich wesentlich gebessert.

10. Frl. S., 16 J. Anamnese: Patient bietet alle Symptome der Chlorose dar.

Behandlung und Untersuchung:

12. XI. 07	Hb. 23	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 4,0	„ Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
26. XI. 07	Hb. 50	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,6	
10. XII. 07	Hb. 50	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,0	
31. XII. 07	Hb. 58	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,1	

Die Pillen werden gut vertragen. Hämoglobin steigt rasch an, Er.-Zahl ebenfalls.

11. Frl. B., 19 J. Anamnese: Seit einem Jahr fühlte sich die Patientin zeitweise matt, schwach, schläfrig, hatte Kopfweh etc., bald gingen die Erscheinungen zurück, bald traten sie aber von neuem auf. Respirationsorgane und Herz normal, Nonnensausen sehr ausgesprochen. Menses normal, seit ihrem 14. Jahr. Patientin hat Spuren Eiweiss im Urin, ödematöses Gesicht und Oedeme an den unteren Extremitäten.

Behandlung und Untersuchung:

27. XII. 07	Hb. 35	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 3,6	„ Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
7. I. 08	Hb. 47	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 5,2	
21. I. 08	Hb. 58	„ „ „ 0,9 „ „
	Er. 4,7	

Rascher Anstieg des Hämoglobins. Subjectiv fühlt sich Patientin besser.

12. Frl. S. Symptom der Chlorose sind von solchen eines Ulcus ventriculi begleitet. Patientin sieht schlecht aus, hat wenig Appetit. Ulcusbeschwerden seit 2 Jahren. Chlorose seit einem Jahr mit charakteristischen Erscheinungen.

Behandlung und Untersuchung:

19. XI. 07	Hb. 31	Ther.: Ferr. sulfur.
	Er. 4,1	„ Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich
26. XI. 07	Hb. 50	„ „ „ 0,6 „ „
	Er. 4,2	

Patientin muss verreisen, darum kann sie nicht weiter behandelt werden.

In den nebenstehenden Tabellen III und IV stelle ich die Resultate der Behandlung mit Eisen einzig bei 12 chlorosekranken Patientinnen zusammen.

Es geht aus diesen Zusammenstellungen sehr deutlich hervor, dass unter der Behandlung mit Eisen allein eine prompte Besserung und Heilung der Chlorose in den meisten Fällen erzielt wird. Wir werden nun im folgenden sehen wie sich die Chlorose unter der Behandlung mit Eisen + Arsenik verhält.



Tabelle III. Resultate der Behandlung mit Blaud'schen Pillen.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Hämoglobin:												
Beginn der Behandlung . .	40	50	21	50	52	47	40	31	35	23	35	31
nach der 1. Woche	55	55	35	55	55	—	45	—	—	—	—	—
„ „ 2. „	62	65	50	65	45	54	60	47	50	50	47	50
„ „ 3. „	65	—	58	70	57	—	66	—	—	—	—	—
„ „ 4. „	70	—	65	—	68	—	—	54	62	50	58	—
„ „ 5. „	—	—	—	—	65	—	—	—	70	58	—	—
Erythrocyten (in Million.):												
Beginn der Behandlung . .	2,9	3,5	3,5	3,8	5,0	4,6	5,0	4,6	4,0	4,0	3,6	4,1
nach der 1. Woche	4,2	3,2	3,8	4,1	5,3	—	5,0	—	—	—	—	—
„ „ 2. „	4,4	4,9	4,0	5,0	4,8	4,4	5,3	4,6	4,6	4,6	5,2	4,0
„ „ 3. „	4,7	—	4.1	4,2	4,9	—	5,9	—	—	—	—	—
„ „ 4. „	4,8	—	5.0	—	4,9	—	—	6,2	4,8	5,0	4,7	—
„ „ 5. „	—	—	—	—	5,5	—	—	—	5,3	5,1	—	—
Quotient:												
Beginn der Behandlung . .	0,97	1,02	0,40	0,94	0,74	0,70	0,57	0,48	0,62	0,41	0,64	0,50
nach der 1. Woche	0,94	1,22	0,65	0,95	0,74	—	0,78	—	—	—	—	—
„ „ 2. „	1,01	0,94	0,89	0,93	0,66	0,82	0,80	0,71	0,78	0,77	0,62	0,83
„ „ 3. „	0,98	—	1,01	1,19	0,83	—	0,80	—	—	—	—	—
„ „ 4. „	1,04	—	0,84	—	0,99	—	—	0,62	0,92	0,71	0,82	—
„ „ 5. „	—	—	—	—	0,84	—	—	—	—	—	—	—

Tabelle IV. Durchschnittsresultate bei Behandlung mit Blaud'schen Pillen[1]).

		Dauer der Behandlung			
		2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	5 Wochen
Hämoglobin:	Beginn der Behandlung	42,00	45,00	32,00	37,00
	Ende „ „	56,00	68,00	62,00	64,00
Erythrocyten:	Beginn „ „	4,06	4,40	3,65	4,30
	Ende „ „	4,43	5,00	5,30	5,30
Quotient:	Beginn „ „	0,74	0,75	0,60	0,74
	Ende „ „	0,86	1,00	0,83	0,84

III. Behandlung der Chlorose mit Eisen + Arsenik.

1. Frl. W. L., 17 J. Anamnese: Eine Schwester von der Patientin leidet auch an Chlorose, andere an Tuberc. pulmonum. Patientin selbst ist vor einem Jahre erkrankt nach schwerer körperlicher Arbeit mit Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, Müdigkeit, Ohrensausen. Verschlimmerung des Zustandes trat ganz allmählich ein, bis die Patientin sich ganz krank und arbeitsunfähig fühlte. Jetzt sieht sie sehr schlecht aus, klagt über Herzklopfen, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Haut und Schleimhäute sind sehr blass, Zunge belegt. Typ. Status hochgradiger Chlorose.

Behandlung und Untersuchung:

1. X. 09—7. X. 09 Hb. 9 Ther.: Ferr. sulfur., Kal. carbon. ana 0,4
Er. 2,4 + Acid. arsen. 0,006 pro die innerlich
7. X. 09—14. X. 09 Hb. 28 „ Ferr. sulf., Kal. carbon. ana 0,9
Er. 2,7 + Acid. arsen. 0,006 pro die

1) cf. Anmerkung S. 402.



14. X. 09	Hb. 40 Er. 4,7	Therapie gleich.
22. X. 09	Hb. 55 Er. 4,0	„ „
29. X. 09	Hb. 62 Er. 4,1	„ „
5. XI. 09	Hb. 65 Er. 4,9	„ „
12. XI. 09	Hb. 68 Er. 5,1	„ „
19. XI. 09	Hb. 70 Er. 5,1	„ „

Prompte Besserung des Blutbildes und gutes Aussehen.

2. Frl. N. Anamnese: Patientin hat typische Symptome der Chlorose, sonst keine Beschwerden.

Behandlung und Untersuchung:

26. X. 09	Hb. 43 Er. 3,5	Ther.: Acid. arsen. 0,003 + Ferr. sulf.
2. XI. 09	Hb. 46 Er. 4,0	Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich „ Acid. arsen. 0,0045
9. XI. 09	Hb. 58 Er. 5,0	+ Ferr. sulf. 0,9 Kal. carbon. ana 0,9 „ „
16. XI. 09	Hb. 65 Er. 5,5	Therapie wie am 9. XI. 09
23. XI. 09	Hb. 70 Er. 5,5	„ „ „ 9. XI. 09

Patientin fühlt sich ganz gut; ist geheilt entlassen. Blutbild hat sich rasch gebessert.

3. Frl. J., 18 J. Anamnese: Patientin hat Lungenkatarrh, der auf Tbc verdächtig ist. Menses seit 2 Jahren unregelmässig mit Schmerzen; menstrueller Blutverlust ist sehr gering. Keine frühere Krankheiten. Beginn und Symptome der jetzigen Krankheit: vor 2 Jahren mit Schwäche, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Herzklopfen. Tbc. in der Familie ist nicht vorhanden. Herzgeräusch, Nonnensausen.

Behandlung und Untersuchung:

25. IX. 09	Hb. 25 Er. 3,2	Ther.: Ac. ars. 0,003 + Ferr. sulfur. Kal. carb. ana 0,9 pro die innerlich
2. X. 09	Hb. 35 Er. 3,6	
9. X. 09	Hb. 40 Er. 3,7	Therapie gleich.
15. X. 09	Hb. 50 Er. 4,5	„ „
23. X. 09	Hb. 60 Er. 4,6	„ „
30. X. 09	Hb. 70 Er. 5,0	„ „
5. XI. 09	Hb. 75 Er. 5,1	„ „

Objectiv und subjectiv gehts der Patientin sehr gut; sie ist geheilt entlassen.

4. Frl. S., 21 J. Anamnese: Beginn und Symptome der Chlorose schon vor 2 Jahren mit Kopfschmerzen, Müdigkeit, Arbeitsunlust.



Status den 19. XI. 09: Haut und Schleimhäute blass und trocken, Ernährungszustand gut.

Behandlung und Untersuchung:

19. XI. 09	Hb. 22 Er. 2,2	Therapie: Acid. arsen. 0,006 + Ferr. sulf. Kal. carb. ana 0,72 pro die innerlich
25. XI. 09	Hb. 30 Er. 3,1	Therapie gleich.
2. XII. 09	Hb. 48 Er. 3,6	" "
9. XII. 09	Hb. 55 Er. 4,1	" "
16. XII. 09	Hb. 65 Er. 5,4	" "

Patientin fühlt sich ganz gut, ist geheilt entlassen.

5. Frl. J. M., 16 J. Anamnese: Icterus vor einem Jahr. Beginn der Menstruation vor 2 Jahren, bis jetzt nur dreimal unregelmässig und nur wenig. Beginn und Symptome der jetzigen Krankheit: vor $1\frac{1}{2}$ Jahren mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, Herzklopfen.

Status praesens den 22. IV. 10: Ernährungszustand gut; Haut und Schleimhäute sehr blass; Herz normal; an den Halsvenen Nonnensausen.

Behandlung und Untersuchung:

22. IV. 10	Hb. 32 Er. 2,6	Therapie: Acid. arsen. 0,006 + Ferr. sulf.
30. IV. 10	Hb. 45 Er. 3,6	" Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich Therapie gleich.
7. V. 10	Hb. 60 Er. 4,2	" "
14. V. 10	Hb. 70 Er. 5.2	" "
20. V. 10	Hb. 75 Er. 5,5	" "

Prompter Anstieg des Hb.- und der Er.-Zahl. Patientin ist geheilt entlassen.

6. Frl. M. R., 18 J. Anamnese: Menses vom 13. Jahre an, unregelmässig, seit 8 Monaten keine mehr. Beginn und Symptome der Chlorose: vor einigen Monaten mit Schwäche, Kopfschwindel, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Herzklopfen.

Status 12. X. 09: Aussehen ist blass. Herz: leichte Dilatation nach links, systolisches Geräusch an der Spitze; Nonnensausen. Patientin leidet zudem an chronischer Obstipation.

Behandlung und Untersuchung:

12. X. 09	Hb. 25 Er. 3,8	Therapie: Natr. arsenicic. 0,04 Ferr. citr. oxydulat. cum ammon. citr. 1,0 Aq. des. ster. ad 20,0 Zusatz: Thymolkryställchen q. s. ad sterilisat. Inject. $\frac{1}{2}$ ccm obiger Lösung
13. X. 09		" $\frac{1}{2}$ " "
14. X. 09		" $\frac{1}{2}$ " "
15. X. 09		" $\frac{3}{4}$ " "
16. X. 09		" $\frac{3}{4}$ " "
17. X. 09	Hb. 25 Er. 3,8	" 1 " "



18. X. 09		Inject.	1	ccm
19. X. 09	Magenbeschwerden	„	1	„
20. X. 09		„	3/4	„
21. X. 09		„	3/4	„
22. X. 09		„	3/4	„
23. X. 09		„	3/4	„
24. X. 09		„	1	„
25. X. 09—29. X. 09		„	1	„
29. X. 09	Hb. 37	„	1	„
	Er. 4,0			
30. X. 09—4. XI. 09		„	1	„
4. XI. 09	Hb. 45	„	1	„
	Er. 4,2			
5. XI. 09—10. XI. 09		„	1	„
10. XI. 09	Hb. 55	„	1	„
	Er. 4,4			
11. XI. 09—18. XI. 09		„	1	„
18. XI. 09	Hb. 62	„	1	„
	Er. 4,6			
19. XI. 09—23. XI. 09		„	1	„
23. XI. 09	Hb. 65	„	1	„
	Er. 4,8			

Nicht sehr prompter Anstieg des Hb; deutliche Zunahme der Erythrocyten.

7. Frl. F., 22. J. Anamnese: Typische Beschwerden der Chlorose bei blühendem Aussehen. Systolisches Geräusch an der Spitze, starkes Nonnensausen.

Behandlung und Untersuchung:

16. IV. 08	Hb. 23	Ther.: Acid. ars. 0,006
	Er. 3,6	+ Ferr. sulf.
		Kal. carbon. ana 0,6 pro die innerlich
27. IV. 08	Hb. 35	Therapie gleich
	Er. 5,0	
11. V. 08	Hb. 58	„ „
	Er. 5,0	

Keine Beschwerden mehr; Patientin fühlt sich gut.

8. Frl. J., 24 J. Anamnese: Schon einmal vor 5 Jahren überstandene Chlorose. Auf die Behandlung, die Patientin nicht angeben kann, gingen die Beschwerden innerhalb 6 Wochen ganz zurück. Jetzt Erkrankung vor 6 Monaten mit Herzklopfen, Athemnoth, Schwindel, Müdigkeit, Blässe.

Behandlung und Untersuchung:

24. III. 08	Hb. 39	Ther.: Acid. arsen. 0,006
	Er. 4,8	+ Ferr. sulfur.
5. IV. 08	Hb. 47	Kal. carbon. ana 0,9 pro die innerlich
	Er. 5,0	

Patientin ist nicht mehr zur Untersuchung gekommen.

Auch die Resultate dieser combinirten Behandlung mit Eisen + Arsenik wird in analoger Weise, wie früher, in Tabellenform zusammengestellt.



Tabelle V. Resultate der Behandlung mit Eisen + Arsenik.

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
Hämoglobin:								
Beginn der Behandlung . . .	9	43	25	29	32	25	23	39
nach der 1. Woche	28	46	35	30	45	25	32	47
„ „ 2. „	40	58	40	48	60	37	—	—
„ „ 3. „	55	65	50	55	70	45	58	—
„ „ 4. „	62	70	60	65	75	55	—	—
„ „ 5. „	65	—	70	—	—	65	—	—
Erythrocyten:								
Beginn der Behandlung . . .	2,4	3,5	3,2	2,2	2,6	3,8	3,6	4,8
nach der 1. Woche	2,7	4,0	3,6	3,1	3,6	3,8	5,0	5,0
„ „ 2. „	4,7	5,0	3,7	3,6	4,2	4,0	—	—
„ „ 3. „	4,0	5,5	4,5	4,1	5,2	4,2	5,0	—
„ „ 4. „	4,4	5,5	4,6	5,4	5,5	4,4	—	—
„ „ 5. „	4,9	—	5,0	—	—	4,6	—	—
Quotient:								
Beginn der Behandlung . . .	0,26	0,87	0,55	0,71	0,88	0,48	0,42	0,59
nach der 1. Woche	0,74	0,82	0,69	0,69	0,89	0,48	0,40	0,73
„ „ 2. „	0,60	0,82	0,77	1,31	1,02	0,66	—	—
„ „ 3. „	0,97	0,84	0,79	0,95	0,96	0,76	0,83	—
„ „ 4. „	1,08	0,91	0,93	0,86	0,98	0,89	—	—
„ „ 5. „	0,94	—	1,00	—	—	1,00	—	—

Tabelle VI. Durchschnittsresultate bei Behandlung mit Eisen + Arsenik.

	Dauer der Behandlung			
	2 Wochen	3 Wochen	4 Wochen	5 Wochen
Hämoglobin: Beginn der Behandlung	26,00	25,00	26,00	19,00
Ende „ „	47,00	58,00	64,50	66,00
Erythrocyten: Beginn „ „	2,95	2,96	2,95	3,13
Ende „ „	4,03	4,60	5,47	4,83
Quotient: Beginn „ „	0,62	0,59	0,62	0,43
Ende „ „	0,86	0,83	0,92	0,98

Aus Tabelle V und VI geht hervor, dass im Durchschnitt bei Behandlung mit Eisen + Arsenik eine rasche Besserung der Chlorose erzielt wird, so dass schon am Ende der 3. Woche, häufiger allerdings am Ende der 4. und 5. Woche Hämoglobinwerth und Erythrocytenzahl die Norm erreichen, oder wenigstens nicht mehr weit davon entfernt sind.

Ars. + Ferr. wurde meist innerlich gegeben ausser in einem Falle, bei dem sich die subcutanen Injectionen nicht als erfolgreicher, sondern eher als etwas langsamer wirkend, im Vergleich mit der inneren Behandlung der übrigen Fälle erwiesen.

Vergleichung der therapeutischen Wirkung ausschliesslicher Eisentherapie mit der Wirkung der combinirten Behandlung (Eisen + Arsen.).

Um festzustellen, ob der Heilungsprocess bei der Behandlung der Chlorose mit Eisen allein sich unterscheidet von dem Verlaufe des



Heilungsprocesses bei der combinirten Behandlung mit Ars. + Eisen vergleichen wir im Folgenden unsere Krankengeschichten in der Weise, dass wir berechnen, wie gross die therapeutische Leistung der verschiedenen Behandlungsmethoden innerhalb einer bestimmten Zeit (2, 3, 4, 5 Wochen) hinsichtlich Zunahme an Hb. und Er. beträgt.

Ferner lässt sich aus denjenigen Fällen, bei denen eine genügende Zahl von Beobachtungen vorliegt, berechnen, wie gross die Zunahme an Hb. und Er. in den einzelnen Wochen während der Behandlungsdauer beträgt, indem wir die Hb.-Werthe und die Zahl der Er. zu Beginn der Behandlung vergleichen mit den entsprechenden Werthen am Ende der 1. Woche der Behandlung und diese Werthe nun wieder vergleichen mit den entsprechenden am Ende der 2. Behandlungswoche.

Diese Zusammenstellungen finden sich in den folgenden Tabellen VII und VIII.

Tabelle VII. Vergleichung der therapeutischen Resultate, welche durch die verschiedene Therapie innerhalb gleicher Zeit erzielt wurden.

A. Hämoglobin.

Zunahme an Hämoglobin innerhalb	Absolute Zunahme in Hb-pCt.[1]		Relative Zunahme[2]	
	Eisenbehandlung	combin. Ther. (Fe + As)	Eisenbehandlung	combin. Ther. (Fe + As)
2 Wochen	20 pCt.	27 pCt.	33 pCt.	81 pCt.
3 „	33 „	40 „	51 „	132 „
4 „	43 „	57 „	107 „	148 „
5 „	39 „	67 „	137 „	247 „

B. Erythrocyten.

Zunahme an Erythrocyten innerhalb	Absolute Zunahme		Relative Zunahme[2]	
	Eisenbehandlung	combin. Ther. (Fe + As)	Eisenbehandlung	combin. Ther. (Fe + As)
	Erythrocyten	Erythrocyten	pCt.	pCt.
2 Wochen	370 000	1 080 000	8,0	39,5
3 „	600 000	1 640 000	13,5	56,5
4 „	1 650 000	2 530 000	45,0	85,5
5 „	1 000 000	1 700 000	23,0	54,0

1) Zur Berechnung der absoluten Zunahme an Hämoglobin sind die Werthe umgerechnet auf „corrig. pCt.“ unter Annahme des Hb-Werthes 70 = 100 pCt. Diese Zahlen repräsentiren somit die absolute Zunahme des Blutes an corrig. Hämoglobinprocenten!

2) Die Berechnung der relativen Zunahme an Hb und Erythrocyten giebt uns Aufschluss, um wie viel Procent des Bestandes dieser innerhalb der betreffenden Vergleichsperiode zugenommen hat. In der vorliegenden Tabelle handelt es sich also bei der „relativen“ Zunahme um die Zunahme in Procenten des Initialbestandes.



Tabelle VIII. Vergleichung der therapeutischen Resultate, welche durch die verschiedene Therapie innerhalb der einzelnen Wochen der Behandlungszeit erzielt wurden.

	Absolute[1]) Zunahme an Hämoglobin		Relative[1]) Zunahme an Hämoglobin	
	Eisentherapie	combin. Ther. (Fe + As)	Eisentherapie	combinirte Therapie
In der 1. Woche	13,5 pCt.	13,0 pCt.	21,4 pCt.	23,3 pCt.
„ „ 2. „	9,4 „	17,0 „	13,1 „	34,3 „
„ „ 3. „	9,6 „	14,0 „	12,2 „	20,7 „
„ „ 4. „	11,0 „	10,6 „	11,7 „	12,0 „
	Absolute Zunahme an Erythrocyten		Relative Zunahme an Erythrocyten	
In der 1. Woche	610 000	510 000	15,4 pCt.	17,5 pCt.
„ „ 2. „	170 000	570 000	3,7 „	16,7 „
„ „ 3. „	270 000	550 000	5,8 „	13,6 „
„ „ 4. „	300 000	340 000	6,5 „	7,4 „

Aus diesen Tabellen geht mit Evidenz hervor, dass die combinirte Therapie einen sehr viel günstigeren Einfluss auf die Chlorose ausübt, als die reine Eisentherapie. Der Gesammterfolg einer combinirten Therapie mit Eisen + Arsen ist ein viel besserer als derjenige der Eisenbehandlung allein und zwar sowohl hinsichtlich der Regeneration des Hämoglobins als auch hinsichtlich des Ersatzes der rothen Blutkörperchen.

Die Berechnung der relativen Zunahme giebt uns an, wie viel pCt. des noch vorhandenen Hb. und der Erythrocyten innerhalb der Behandlungszeit gewonnen wurden. Dieser Berechnung ist insofern eine Bedeutung beizumessen, weil es in praxi für die Patienten gewiss von Wichtigkeit ist, wenn die relative Verbesserung seines Blutbefundes eine beträchtliche Grösse erreicht, selbst wenn die absolute Verbesserung nicht eine sehr grosse zu nennen ist. So ist z. B. für eine Patientin mit 20 pCt. Hb. eine absolute Zunahme von 5 pCt. = relative Zunahme von 25 pCt. eine sehr viel wichtigere und prognostisch günstigere Erscheinung als eine analoge Zunahme von 5 pCt. bei einer Patientin mit 40 pCt. Hb., wo also die absolute Zunahme dieselbe, die relative Zunahme aber nur 12,5 pCt. beträgt. Es hat sich nun gezeigt, dass gerade diese relative Zunahme an Hb. und Er. bei der Behandlung mit Eisen + Arsenik sehr viel grösser ist als bei der reinen Eisen-Behandlung.

Besondere beweisende Bedeutung möchten wir der Tabelle VIII beimessen, welche uns ein Bild giebt über die Fortschritte der Regeneration des Hämoglobins und der Erythrocyten in den einzelnen Wochen der Behandlung. Während in der ersten Woche ein Unterschied des Einflusses von Eisen einerseits und Eisen + Arsenik andererseits nicht in wesentlichem Grade besteht, zeigt sich in der zweiten und dritten Woche eine

1) Ueber die Bedeutung des Ausdruckes „absolute und relative Zunahme“ vergleiche die Bemerkung zu Tabelle VII. In der vorliegenden Tabelle VIII ist die relative Zunahme in Procenten des Bestandes des Anfangstages der Woche ausgedrückt.



ganz bedeutende Verschiedenheit des Heilungsfortschrittes zu gunsten der combinirten Behandlung. Sowohl die absolute als auch die relative Zunahme an Hb. und auch an Er. erreicht unter der combinirten Behandlung. ganz bedeutend höhere Werthe als unter der reinen Eisen-Therapie. In der nun folgenden vierten Woche dagegen sind die Fortschritte wieder sozusagen die nämlichen. Die Ueberlegenheit der combinirten Behandlung macht sich also in erster Linie in einem ganz bedeutend rascheren Fortschreiten des Heilungsprocesses in der zweiten und dritten Behandlungswoche gegenüber der reinen Ferrumbehandlung geltend.

Es erscheint vielleicht auffällig, dass ein so grosser Unterschied zwischen combinirter Behandlung und reiner Eisenbehandlung nachweisbar ist, da wir doch gefunden hatten, dass Arsenik allein keine wesentliche Beeinflussung der Chlorose zu erzielen vermag. Die Wirkung der combinirten Behandlung ist somit nicht einfach als die Summe der Arsenikbehandlung + Eisenbehandlung aufzufassen, sondern es müssen hier noch andere Momente die Wirksamkeit beeinflussen. Möglicherweise ist der Vorgang in der Weise zu deuten, dass das Knochenmark unter Anwesenheit von reichlichen Mengen von Eisen, welches auch schon die Regenerationthätigkeit mächtig anzuregen im Stande ist, durch Arsenik eine weitere intensive Stimulirung erfährt, vielleicht durch eine Art von Katalyse, welche der Arsenik allein ohne Anwesenheit von reichlich Eisen nicht auszulösen vermag.

Wenn man auf diese hypothetische Deutung verzichtet, so kann man die empirische Thatsache auch unter die in neuerer Zeit in immer ausgedehnterem Massstab anerkannten therapeutischen Erfahrungen subsumiren, dass in sehr vielen Fällen die Combination von Arzneimitteln nicht nur stärker sondern auch zuweilen qualitativ anders wirkt, als es der Summe der combinirten Wirkung entspricht. Das heisst — es kann ein Arzneimittel durch Combination mit einem anderen Wirkungen erlangen, welche ihm für sich allein nicht zukommen.

Die Verhältnisse der combinirten Arzneimittelwirkungen sind bekanntlich in letzter Zeit in ausgedehntem Masse systematisch durch Bürgi[13]) und seine Schüler[14]) tierexperimentell erforscht worden. Diese Untersuchungen erstreckten sich hauptsächlich auf die Combination von narkotischen Mitteln und führten zu einer Reihe von interessanten Resultaten, welche es Bürgi erlaubten bestimmte Regeln über die Arzneicombinationen aufzustellen. Bürgi hebt verschiedene Male hervor, dass eine relativ unwirksame Substanz durch die Combination mit einer wirksamen ebenfalls sehr wirksam werden kann. (Beispiele: Brom bei Kaninchen in Verbindung mit anderen Narcotica, Skopolamin in Combination, etc.) In ähnlicher Weise würde somit nach Bürgi auch die von uns aufgefundene Thatsache zu erklären sein, dass das an und für sich nach unseren Versuchen bei der Chlorose praktisch vollständig unwirksame oder nur minimal wirksame, aber wie Thierversuche und Erfahrungen bei der perniciösen Anämie zeigen, doch das Knochenmark beeinflussende Arsenik und das Eisen sich in ihrer Wirkung gegenseitig verstärken.

Die Resultate meiner Arbeit lassen sich zusammenfassen im Folgenden.



Schlussfolgerungen.

1. Die Behandlung der Chlorose mit Arsenikpräparaten, speciell Acidum arsenicosum intern oder subcutan, ist allein nicht im Stande, eine wesentliche Verbesserung des Zustandes, Zunahme des Hämoglobins oder Vermehrung der rothen Blutkörperchen, hervorzurufen. Die Wirkungsfähigkeit des Arseniks bei der Chlorose steht im grössten Gegensatz zur Wirkung des Arseniks bei der perniciösen Anämie. Bei letzterer Krankheit ist ja bekanntlich die Arsenikbehandlung häufig von bestem Erfolg. Die vollständig verschiedene Wirksamkeit der Arsenikbehandlung bei diesen beiden Erkrankungen der blutbildenden Organe muss auf der Verschiedenheit des Wesens derselben beruhen.
2. Die Behandlung der Chlorose mit Eisen (Ferrum sulfuricum) in Form von Blaud'schen Pillen bewirkt meistens eine rasche Zunahme des Hämoglobingehaltes und bei verminderter Erythrocytenzahl auch eine Vermehrung derselben. Dabei zeigt sich nur ein geringer Unterschied der Regeneration des Hämoglobins, und auch der Erythrocyten in den einzelnen Behandlungswochen.
3. Die Behandlung der Chlorose mit Eisen + Arsenik giebt im Durchschnitt eine wesentlich beschleunigte Besserung des Zustandes im Vergleich zum Heilungsverlauf der Chlorose mit blosser Eisenbehandlung. Man findet die intensivste Zunahme an Hämoglobin schon in der 2. und 3. Woche der Behandlung, und eine 2—3mal intensivere Neubildung von Erythrocyten als bei blosser Eisentherapie.
4. Der Behandlung der Chlorose mit Eisen + Arsenik ist in allen Fällen im Interesse einer möglichst raschen Heilung der Vorzug zu geben. Die Dosis beträgt dabei 3mal täglich 0,002—0,003 g Acidum arsenicosum. Diese Dosen, combinirt mit den gewohnten Dosen von Eisen, genügen, eine wesentliche Beschleunigung im Heilungsverlauf der Chlorose gegenüber denjenigen Fällen, welche mit Eisen allein behandelt wurden, zu erzielen.
5. Die verstärkte therapeutische Wirkung der Eisen-Arseniktherapie, die empirisch bekannt, hier experimentell bestätigt wird, ist keine blosse Additionswirkung von Eisen- und Arsenwirkung, sondern ist in der Weise aufzufassen, dass der Arsenik, obschon für sich allein nicht wirksam, unter gleichzeitigem Einfluss einer an und für sich schon wirksamen Eisenbehandlung die regenerativen Funktionen der blutbildenden Organe der an Chlorose erkrankten Patientinnen in vermehrtem Masse anzuregen vermag.

Literatur.

1) Jahresbericht über die Leistg. u. Fortschr. in d. ges. Med. Jahr 1903.
2) Lehrbuch d. inn. Med.
3) Lehrbuch d. spec. Pathol. u. Ther. d. inn. Krankh.
4) Jahresbericht über die Leistg. u. Fortschr. in d. ges. Med. Jahr 1900.
5) Med. Klinik. 11. Juli 1909. No. 28.
6) Jahresbericht über die Leistg. u. Fortschr. in d. ges. Med. Jahr 1902.



7) Ebenda. Jahr 1900.
8) Lehrbuch d. inn. Med.
9) Lehrbuch der spec. Pathol. u. Ther. d. inn. Krankh.
10) Med. Klinik. 16. Mai 1909. No. 20.
11) Experimentelle Pharmakologie.
12) Virchow's Arch. 1910. Bd. 164.
13) Bürgi, Deutsche med. Wochenschr. 1910. H. 1 u. 2. — Derselbe, Zeitschr. f. Balneol. 3. Jahrg. No. 14. — Derselbe, Schweiz. Rundschau f. Med. 1911. — Derselbe, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 8.
14) Hauckold, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 7.
15) Lindemann, Ebenda.
16) Herzenberg, Ebenda. Bd. 8.
17) Zellen, Ebenda.
18) Katzenelson, Ebenda.
19) Saradschian, Ebenda.
20) Lomonosoff, Ebenda.
21) Dr. Döbeli, Monatschr. f. Kinderheilkunde. Bd. 9. No. 8.
22) Bergien, Inaugural-Dissertation. Bern 1910.
23) Beinaschewitz, Therap. Monatshefte. Jahrg. XXIV. Okt. 1910.



XXIX.

Aus dem Institut für experimentelle Pathologie an der deutschen Universität in Prag.

Ueber die Wirkung der Ringer- und Kochsalzlösung auf den Kreislauf.

Von

Dr. **Arthur Selig,** Franzensbad.

Die Wiederbelebung des isolirten Säugethierherzens durch Ringer'sche Lösung, speciell die Thatsache, dass eine solche Wiederlebung auch lange Zeit nach dem Tode noch möglich ist, wie dies Kuliabko[1]) für das Kaninchenherz und das menschliche Herz, Hering[2]) im Jahre 1903 für Katzen-, Hunde- und Affenherzen noch 54 Stunden nach dem Tode zeigen konnte, und eine solche Wiederbelebung im Jahre 1905 an dem Herzen eines 35 Jahre alten, an Dementia paralytica gestorbenen Mannes elf Stunden nach dem Tode mit Hülfe der Ringer-Lockes'schen Lösung ausführen konnte, legte den Gedanken nahe, die Wirksamkeit der Ringerschen Lösung am lebenden Herzen zu studiren. Im Jahre 1903 hat Gross[3]) über seine im gleichen Institut vorgenommenen Untersuchungen über die Bedeutung der Salze der Ringer'schen Lösung berichtet.

Die Versuche von Gross wurden nach der von Langendorff 1895 angegebenen bekannten Methode vorgenommen, das Herz wurde nicht herausgeschnitten, sondern in situ belassen. Die Versuchsthiere wurden zumeist durch Verblutung aus den Carotiden getödtet, Hunde und Katzen in Aether-Chloroformnarkose. Die meisten der mit Ringer'scher Lösung wiederbelebten Herzen schlugen nach der Durchströmung rhythmisch und kräftig, in normaler Folge von Vorhof und Ventrikel.

Vor allem galt es festzustellen, wie sich der normale Kreislauf einmal hinsichtlich des zugeführten Flüssigkeitsquantums, dann aber in Bezug zu den chemischen Bestandtheilen der Ringer'schen Lösung verhalte. Die Versuche wurden derart ausgeführt, dass die linke oder rechte Vena jugularis präparirt und mittelst der Canüle mit der für die Infusion bestimmten Burette verbunden wurde. In die Carotis wurde in üblicher

1) Kuliabko, Pflüger's Archiv. 1902. Bd. 90. S. 461. — Centralbl. f. Physiologie. 1902. No. 13.

2) Hering, Arch. f. d. ges. Physiologie. 1903. Bd. 99. S. 248.

3) Gross, Arch. f. d. ges. Physiologie. 1903. Bd. 99. S. 264.



Weise die Canüle eingebunden und der Blutdruck am Kymographion verzeichnet. Sämmtliche Lösungen wurden auf 40° C erwärmt. Als Versuchsthiere wurden Kaninchen und Katzen verwendet.

Der erste Versuch, 9. XI. 1910, wurde an einem Kaninchen, 2300 g, vorgenommen, welchem 60 ccm Blut aus der Carotis mittelst Canüle entnommen wurden. Es sollte bei diesem Versuche eine Prüfung der Wirksamkeit der Ringer'schen Lösung gegenüber einer 0,9 proc. Kochsalzlösung angestellt werden. Es zeigte sich, dass die Ringer'sche Lösung einer 0,9 proc. Kochsalzlösung hinsichtlich der blutdrucksteigernden Wirkung nicht überlegen ist.

In dem zweiten Versuche, 8. XII. 1910, ging ein Kaninchen, 2250 g, nach intravenöser Infusion von 300 ccm Ringer'scher Lösung zu Grunde. Die Blutdruckverhältnisse ergaben keine Erhöhung gegenüber dem Anfangswerthe, vielmehr sank der Blutdruck successive mit der grösseren Zufuhr der Flüssigkeit. Bemerkenswerth ist der Mangel der Urinentleerung während des Experimentes und der Befund von Thromben im rechten Vorhof und der rechten Kammer bei der Section.

Auch bei einem dritten Experimente, 13. XII. 1910, wurden einem Kaninchen, 1710 g Gewicht, 300 ccm Ringer'scher Lösung intravenös infundirt. Auch hier ging das Thier nach der oben erwähnten Menge zu Grunde, ohne dass ein Urinabgang beobachtet werden konnte. Während des Experimentes konnte keine erhebliche Blutdrucksteigerung verzeichnet werden, bei der Section ergab sich im rechten Vorhof und Ventrikel, speciell in der Vena cava inferior, ein mächtiger Thrombus, in der Blase ca. 40 ccm Urin. Diese Beobachtung der Thrombenbildung bei der Infusion von Ringer'scher Lösung, wie sich dieselbe bei beiden Thierversuchen mit Kaninchen ergaben, forderte zur Wiederholung des Versuchs bei anderen Thieren auf, weil hier vielleicht die verschiedene Art der Nahrung für diesen Befund verantwortlich gemacht werden konnte.

Bei einer Katze, 2180 g, welche vorher mit Aether narkotisirt und curarisirt wurde, wurden 600 ccm Ringer'scher Lösung infundirt (15. XII. 1910). Auch hier fehlte jeglicher Urinabgang, die Section liess keine Thromben im Herzen feststellen, die Blase war leer. Der Blutdruck zeigte erst im Verlaufe der 11. Infusion, also nach 550 ccm Flüssigkeit, eine nennenswerthe Steigerung, welche nur ganz kurze Zeit anhielt.

Ein gleicher Befund ergab sich ebenfalls bei einer Katze, 1900 g, welche vor dem Experiment narkotisirt und curarisirt wurde (20. XII. 1910). Hier aber war schon die erste Infusion von 50 ccm Ringer'scher Lösung von einem auf das Doppelte gestiegenen Blutdruck begleitet, welcher noch, nachdem 200 ccm infundirt wurden, um ein Geringes sich erhöhte, ohne jedoch nach grösserer Zufuhr dieser Lösung weiter anzusteigen. Der Blutdruck war nach der Curarisirung tief gesunken. Das Thier ging nach 750 ccm zu Grunde, ohne Urinentleerung, die Section ergab keine Thromben im Herzen.

Ein bei einer Katze, 1930 g, mit 525 ccm Ringer'scher Lösung vorgenommener Versuch (21. XII. 1910) zeigte eine deutliche Beeinflussung der in Folge Curareinjection herbeigeführten Blutdrucksenkung, indem schon nach den ersten 50 ccm Ringer'scher Lösung der Blutdruck von



1 auf 10,4 cm innerhalb sechs Minuten anstieg. Das Versuchsthier hat im Verlaufe des Experimentes nicht urinirt, die Section ergab auch hier keine Thrombenbildung, die Blase war leer.

Während bei den bisherigen Versuchen das Thier nach einer nicht sehr grossen Flüssigkeitsmenge zu Grunde ging, wenn der Urinabgang stockte, konnten wir bei einem weiteren Kaninchenversuch, 1850 g, wenn während des Experimentes ein Katheter in der Blase belassen wurde und die Urinsecretion in Gang kam, bis **2600** ccm Ringer'scher Lösung infundiren, bevor das Thier zu Grunde ging (21. I. 1911). Die ausgeschiedene Urinmenge betrug 1950 ccm. Eine Steigerung des Blutdruckes trat in besonderem Grade wohl erst nach einer grösseren Flüssigkeitszufuhr im Verlaufe der 28. Infusion, nachdem ca. 1400 ccm Ringer'scher Lösung zugeführt waren, auf.

Die Section ergab ausser dem üblichen Befunde von grossen Flüssigkeitsmengen im Pericard und der freien Bauchhöhle, keine Thrombenbildung im Herzen.

In diesem Falle wurde eine frisch bereitete Ringer'sche Lösung verwendet, während bei jenen Versuchen, bei welchen sich Thrombenbildung nachweisen liess, die Ringer'sche Lösung doch älteren Datums war. Um festzustellen, ob vielleicht nicht der Calciumgehalt der Lösung für die Thrombenbildung verantwortlich gemacht werden kann, wurde bei dem folgenden Kaninchenversuch der Calciumgehalt der Ringer'schen Lösung absichtlich auf das Doppelte erhöht, indem statt der üblichen Ringer'schen Lösung mit 0,02 pCt. $CaCl_2$ eine solche von 0,04 pCt. $CaCl_2$ verwendet wurde. Trotz des erhöhten Calciumgehaltes vertrug das Kaninchen, 1420 g, eine Menge von **1200** ccm, wohl noch viel mehr, da der Versuch nach Einführung dieses Flüssigkeitsquantums abgebrochen wurde (27. I. 1900). Die Blutdruckverhältnisse wurden nicht beeinflusst, die Section zeigte keine Thrombenbildung im Herzen. Während des Experimentes wurden durch Katheter 750 g Urin gelassen.

Im weiteren Verlaufe der Untersuchungen wandten wir unsere Aufmerksamkeit der Wirkung des Calciums auf das Herz zu, nachdem Ringer nachgewiesen hatte, dass die Anwesenheit von Kalksalzen in der das Froschherz speisenden Flüssigkeit zur Erhaltung der Leistungsfähigkeit des Herzmuskels nothwendig sei.

Gross[1]) hat für das Säugethierherz nachgewiesen, dass, wenn man in das isolirte, mit der Ringer'schen Lösung wiederbelebte Herz Ringer-sche Lösung ohne Calcium einströmen lässt, die Herzcontraction und die Frequenz allmählich abnehmen; wenn dies eine Zeit lang fortgesetzt wird, die Ventrikel aufhören, sich zu contrahiren, während die Vorhöfe noch weiter schlagen, bis schliesslich das ganze Herz stillsteht. Langendorff[2]) konnte zeigen, dass das mit verdünntem Katzenblut gespeiste Herz der Katze weit energischere Contractionen ausführt, wenn dem Blute kleine Mengen von $CaCl_2$ hinzugefügt werden, später konnte Langendorff und Hueck[3]) auch für das im lebenden Thiere (Katze) verharrende, mit

1) **Gross**, l. c.

2) **Langendorff**, Pflüger's Arch. f. Physiol. 1903. Bd. 93. S. 292.

3) **Langendorff** u. **Hueck**, Pflüger's Arch. f. Physiol. 1903. Bd. 96. S. 483.



normalem Blute gespeiste Herz beweisen, dass Vermehrung des Kalkgehaltes des Blutes seine Leistungsfähigkeit verstärkt. Ein Herz, welches mit einer Ringer'schen Lösung von **0,01** pCt. $CaCl_2$ durchströmt wird, kann nach den Untersuchungen von Langendorff und Hueck eine Zeit lang mit mässiger Energie pulsiren, schwächt seine Schläge aber allmählich ab. Giebt man, solange es noch gut schlägt, der Lösung einen $CaCl_2$-Gehalt von 0,02 pCt., so nehmen die Pulse ansehnlich an Kraft zu, können aber durch eine **0,03** proc. Lösung oft noch mehr gekräftigt werden. Damit dürfte aber die Grenze, bis zu der der Kalkgehalt gehen darf, nahezu erreicht sein. Vermehrt man ihn weiter, so geräth das Herz in einen cardiotonischen, sehr an die Digitalinvergiftung erinnernden Zustand. Die gesichertste Thatsache dieses Forschungsgebietes ist der Nachweis, dass die Anwesenheit von Kalk in der Ernährungsflüssigkeit für die Unterhaltung des Herzschlages unerlässlich sei.

Bei einem Kaninchen von 2020 g wurden 183 ccm einer 1 proc. Calciumchloridlösung intravenös infundirt (3. II. 1911). Es kam zu stärkeren Unregelmässigkeiten, der Blutdruck sank erst nach 125 ccm $CaCl_2$ wesentlich ab. Im Urin war kein Zucker nachweisbar. Bemerkenswerth war die geringe Harnsecretion während des Experimentes, indem nur 8,5 ccm Urin entleert wurden. Wie ist nun die nach der Calciuminfusion aufgetretene Diuresehemmung zu erklären?

MacCallum[1]) hat beobachtet, dass, wenn der Urinfluss bei einem Kaninchen durch die Injection von $^n/_6$ $NaCl_2$-Lösung in den Kreislauf gut in Gang gebracht worden ist, die abgegebene Urinmenge deutlich vermindert und in manchen Fällen eine Zeit lang vollständig durch die Einführung von $CaCl_2$ in den Kreislauf gehemmt werden kann, also als Folge einer antagonistischen Ionenwirkung aufzufassen sei. Porges und Pribram[2]) kamen auf Grund ihrer Versuche an Kaninchen zu dem Ergebnisse, dass Calciumchlorid, in die Blutbahn gebracht, diuretisch annähernd wie Kochsalz wirke, dass unter Umständen auch eine Diuresehemmung zu beobachten sei, wenn Gaben gereicht werden, die in Folge der allgemeinen Circulationswirkung des Calciums eine Blutdrucksenkung bewirken. Gegen die von Porges und Pribram gegebene Erklärung für die Hemmung der Kochsalzdiurese durch Calciumsalze wandten sich Fleischer und Loeb[3]), welche zeigten, dass die Calciumwirkung auch eintritt, wenn man durch gleichzeitige Adrenalininjection den Blutdruck hochhält. Die Diuresehemmung erklären die Autoren als Folge einer directen Wirkung der Calciumsalze auf das Nierenepithel. Dass eine höhere Concentration von Calcium die Diurese hemmen kann, selbst wenn gleichzeitig Kochsalz infundirt wird, ersehen wir aus den Versuchen vom 4. II.

1) MacCallum, Univ. of Calif. Publ. Physiol. 1908. Bd. 1. S. 81. — Journ. of exper. Zool. 1904. Bd. 1. — Journ. of Biol. Chem. 1905. Bd. 1. S. 335. — Univ. of Calif. Publ. 1906. — Citirt nach: Ergebn. d. Physiol. 1910. Bd. X. S. 259.

2) Porges u. Pribram, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1908. Bd. 59.

3) Fleischer u. Loeb, Proc. soc. of exper. biol. and med. (New York). Bd. 6. S. 115—116; citirt nach: Jahresbericht üb. d. Fortschr. d. Physiol. Bd. 6. S. 115 bis 116.

und 8. II. 1911. In ersterem Falle wurden einem Kaninchen von 1970 g Gewicht 550 ccm NaCl-Lösung und 412 ccm einer 1 proc. $CaCl_2$-Lösung in die Venae jugulares infundirt. Trotz der Flüssigkeitszufuhr von ca. 1 l wurden nur 200 g Urin gelassen. Auch in dem zweiten Versuche am 8. II. 1911, bei welchem einem Kaninchen von 2520 g sowohl eine 1 proc. Calciumchloridlösung (172 ccm) wie eine 0,9 proc. Kochsalzlösung (128 ccm) infundirt wurden, war ebenfalls nur eine minimale Harnsecretion zu beobachten. Doch kann man die Verminderung der Diurese durch Calcium nicht auf die Blutdruckerniedrigung beziehen, nachdem in beiden Versuchen durch die abwechselnde Kochsalzinfusion der Blutdruck in beiden Versuchen gesteigert oder doch auf einem gleichmässigen Niveau gehalten wurde. Auch war die Diurese schon gehemmt, bevor es zur Blutdruckerniedrigung durch Calcium kam, was häufig erst nach grossen Quantitäten, also zum Schlusse des Experimentes, der Fall war. Bei dem ersten Versuche vom 4. II. 1911 ergaben sämmtliche Urinproben Zucker, welcher durch die Trommersche wie durch die Nylanderprobe nachgewiesen werden konnte. In manchen Proben war eine enorm starke Reduction aufgetreten. Quantitative Zuckerbestimmungen konnten in Anbetracht der mitunter sehr geringen Harnmengen nicht vorgenommen werden. Der Befund von Zucker im Urin rührt wohl nur vom Kochsalz her, da nach blossen Calciuminfusionen Zucker nie zur Beobachtung kam.

Bock und Hoffmann[1]) fanden, dass die intravenöse Injection von isotonischen Na-Salzen, wie NaCl, NaBr usw. Glykosurie erzeugte, Fischer[2]) nahm die Ueberprüfung dieses Phänomens wieder auf und konnte feststellen, dass die durch NaCl herbeigeführte Glykosurie theilweise oder ganz durch subcutane Injection von $CaCl_2$ gehemmt wird. Von einer derartigen Hemmung war bei unseren Versuchen nichts zu beobachten.

Die Resultate der mit Ringer'scher Lösung vorgenommenen intravenösen Infusionen ergaben beim normalen Kreislauf keine blutdrucksteigernde Wirkung dieser Lösung als solcher, vielmehr tritt eine solche erst durch stärkere Füllung des Kreislaufsystems mit dem grösseren Flüssigkeitsquantum auf. Hingegen gelingt es, wenn durch Verblutung oder durch Curare eine nennenswerthe Blutdrucksenkung herbeigeführt wurde, schon nach relativ geringen Mengen Ringer'scher Lösung den Blutdruck durch längere Zeit auf einem beträchtlich gesteigerten Niveau zu erhalten.

Die frische Bereitung der Ringer'schen Lösung scheint zur Verhütung von Thrombenbildung unerlässlich zu sein, der Calciumgehalt der Lösung ist für das Entstehen von Thromben im Herzen nicht verantwortlich zu machen, hingegen ist die Diuresehemmung wahrscheinlich auf den Calciumgehalt zu beziehen. Die weiteren Untersuchungen galten der Prüfung des Kochsalzes auf den Circulationsapparat. Diese Versuche

1) Bock u. Hoffmann, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1871. Bd. 550.

2) Fischer, Archiv f. d. ges. Physiologie. 1904. Bd. 106. S. 80. 1905. Bd. 109. S. 1.



schienen um so dankenswerther zu sein, nachdem neuerdings von klinischer Seite auf die lebensrettende Wirkung der Kochsalzinfusionen bei erlahmendem Circulationsapparat hingewiesen wurde. Ueber die Verhältnisse des Blutdruckes nach Infusion von Kochsalzlösungen orientiren die Mittheilungen von Cohnheim und Lichtheim. (Virchow's Archiv. Bd. 69.) Cohnheim und Lichtheim konnten trotz Infusion grösserer Flüssigkeitsmengen keine bestimmten Beziehungen feststellen zwischen einem Variiren des Blutdruckes und der Zuführung von Kochsalzlösung unter sonst normalen Verhältnissen.

Erhebliche Blutdrucksteigerung fanden sie nur dann, wenn der Blutdruck vor der Infusion ausserordentlich tief stand. Dann hatte die Infusion der Kochsalzlösung wohl ein rasches Ansteigen des Blutdruckes bis zur gewöhnlichen Druckhöhe zur Folge.

Ueber die Erscheinungen, welche nach Zufuhr von grossen Mengen indifferenter Stoffe (z. B. Salzen) beim Thiere auftreten, besitzen wir eine Anzahl werthvoller Untersuchungen aus der Schule Ludwig's und Hofmeister's[1]). Neben den Arbeiten von Brasol[2]), Klikowicz[3]) und von Limbeck[4]) mögen noch die Untersuchungen Münzer's[5]) erwähnt werden. Die Beobachtungen Münzer's wurden mit einer 5—10 proc. Salzlösung angestellt und verfolgten die Erscheinungen der allgemeinen Salzvergiftung; der Blutdruck senkte sich in geringem Maasse vor Beginn der Injectionen, stieg während der Krämpfe meist hoch an, um mit dem Nachlassen derselben unter jenes Niveau zu sinken, das er vor den Krämpfen inne hatte. Bei unseren Versuchen wurde nur eine 0,9 bis 1,8 proc. Kochsalzlösung verwendet, so dass hinsichtlich des Blutdruckes sich andere Verhältnisse ergaben.

Paessler[6]) hat im Anschluss an seine gemeinsamen Versuche mit Romberg[7]) eine vortreffliche Untersuchung darüber angestellt, welche Arzneimittel und Eingriffe im Stande seien, dem Absinken des Blutdruckes im Verlaufe infectiöser Erkrankungen entgegen zu arbeiten. Auf der Höhe der Erkrankung von Thieren, welche mit Pneumokokken oder Pyocyaneus inficirt waren, wurde die Wirkung des Arzneimittels auf den absinkenden Blutdruck untersucht. Digitalis war wirkungslos. Alkohol wirkt ungünstig auf die Erregbarkeit des Vasomotorencentrums. Aether, Strophanthus, Ergotin zeigten keine Einwirkung auf den Blutdruck. Subcutane Injectionen von Coffeinum natriosalicylicum wirkten energisch auf die reflectorische Erregbarkeit des Vasomotorencentrums.

Unsere Thierexperimente galten der Erforschung der Frage, wie sich der normale Kreislaufapparat gegenüber geringeren und grösseren intravenösen Kochsalzinfusionen verhalte, speciell ob der Blutdruck durch

1) Hofmeister und seine Schüler. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1889. Bd. 25.

2) Brasol, Du Bois' Arch. 1884.

3) Klikowicz, Ebendas. 1886.

4) Limbeck, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1889. Bd. 25.

5) Münzer, Ebendas. Bd. 41.

6) Paessler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 64. S. 715.

7) Romberg, Paessler, Bruhns, Müller, Ebendas. Bd. 64. S. 652.

das Flüssigkeitsquantum oder durch den Reiz des Kochsalzes gesteigert werden könne, ferner wie der bereits gesunkene Blutdruck sich gegenüber intravenösen Kochsalzinfusionen verhalte.

Aus den Thierversuchen ergab sich vor allem, dass schon beim normalen Kreislauf nach intravenöser Kochsalzinfusion der Blutdruck steigt. Diese Blutdrucksteigerung hängt aber nicht mit der Mehrfüllung des Gefässsystems zusammen. Einmal deshalb nicht, weil Infusionen mit destillirtem Wasser nicht den Blutdruck wesentlich zu erhöhen vermochten, dann aber zeigten sich schon nach so geringen Mengen von Kochsalzlösungen von 10—25 ccm so bedeutende Blutdruckerhöhungen, dass dieselben gewiss nicht auf eine Vermehrung des Flüssigkeitsquantums bezogen werden konnten.

Wie die Blutdruckverhältnisse sich bei normalem Blutdruck auf Kochsalzinfusion gestalten, soll beispielsweise folgender Versuch demonstriren.

4. Febr. 1911. Kaninchen 1970 g.

In einen Seitenast der Vena jugularis sinistra wird eine 0,9 proc. NaCl-Lösung infundirt.

Zu Beginn des Experimentes 10 Uhr 35 Min.: Blutdruck 9,2 cm. Von 10 Uhr 35 Min. 27 Sec. bis 10 Uhr 39 Min. 30 Sec. I. Infusion von 50 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung.

10 Uhr 36 Min.	10 cm
10 „ 37 „	10,4 „
10 „ 38 „	10,6 „
10 „ 39 „	10,6 „
10 „ 41 „	10 „

Von 10 Uhr 41 Min. 13 Sec. bis 10 Uhr 42 Min. 7 Sec. II. Infusion von 50 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung:

10 Uhr 41 Min. 13 Sec.	10,2 cm
10 „ 42 „ 7 „	11 „
10 „ 43 „	11 „
10 „ 50 „	10,8 „
10 „ 52 „	10,8 „

Von 10 Uhr 52 Min. bis 11 Uhr III. Infusion von 50 ccm 0,9 proc. NaCl-Lösung:

10 Uhr 52 Min.	10,8 cm
10 „ 52 „ 10 Sec.	11,2 „
10 „ 53 „	11,4 „
10 „ 59 „	11 „
11 „	11,4 „

Nach einer Infusion von 150 ccm einer 0,9 proc. NaCl-Lösung ist die Maximalhöhe des Blutdruckes erreicht, derselbe steigt auch nach weiteren Kochsalzinfusionen nicht höher an.

Dass die Auffüllung mit destillirtem Wasser den Blutdruck nicht erhöht, ersieht man aus folgendem Versuch.

11. Febr. 1911. Kaninchen 2000 g.

In die linke Vena jugularis wird H_2O infundirt.



11 Uhr 24 Min. Blutdruck 7,2 cm.

Von 11 Uhr 24 Min. bis 11 Uhr 26 Min. werden 11 ccm H_2O infundirt.

11 Uhr 25 Min.	6,8 cm
11 „ 26 „	6,6 „
11 „ 27 „	6,8 „

Hingegen steigt der Blutdruck nach Infusion von 1,8proc. NaCl-Lösung schon nach denselben Quanten sichtlich an.

11 Uhr 27 Min. Blutdruck 6,8 cm.

Von 11 Uhr 27 Min. bis 11 Uhr 28 Min. 40 Sec. Infusion von 25 ccm 1,8proc. NaCl-Lösung:

nach 2 ccm	6,8 cm
„ 5 „	7,6 „
„ 10 „	8,4 „
„ 15 „	8,8 „
„ 20 „	9 „
„ 25 „	9,2 „

Diese blutdrucksteigernde Wirkung des Kochsalzes tritt um so manifester in den Vordergrund, je tiefer vorher der Blutdruck war.

Dies sehen wir am besten bei Verblutungsversuchen, von denen einer beispielsweise hier wiedergegeben sei.

Am 13. Febr. 1911 wird ein Kaninchen (1850 g) durch eine in die rechte Carotis eingebundene Canüle verblutet, durch einen Seitenast der rechten Vena jugularis wird Kochsalz infundirt.

9 Uhr 53 Min. Blutdruck 10,4 cm.

Von 9 Uhr 53 Min. 30 Sec. bis 9 Uhr 54 Min. Verblutung von 20 ccm.

9 Uhr 54 Min.	Blutdruck 4 cm
9 „ 57 „	„ 4 „

Von 9 Uhr 57 Min. bis 9 Uhr 57 Min. 46 Sec. Infusion von 10 ccm 1,8proc. NaCl-Lösung:

nach 5 ccm	4,2 cm
„ 10 „	6,8 „

Von 10 Uhr bis 10 Uhr 26 Sec. Infusion von 10 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung:

nach 5 ccm	6 cm
„ 10 „	7,4 „

10 Uhr 34 Sec. 11 cm.

Es ist also innerhalb 3 Minuten auf eine Infusion von 20 ccm Kochsalz (10 ccm 1,8proc. + 10 ccm 0,9proc. NaCl-Lösung) der Blutdruck um fast das Dreifache angestiegen und hat sogar den Anfangswerth überstiegen. Diese Thatsache, die wir bei fast allen Experimenten verfolgen konnten, dass schon geringe Kochsalzmengen im Stande sind, den Blutdruck wesentlich zu erhöhen, scheint doch auch praktisches Interesse zu besitzen, insofern als es überflüssig erscheint, durch abnorm grosse Flüssigkeitsquanten das ohnehin erlahmende Herz mit Widerständen zu belasten. Da schon kleine Quantitäten einer 0,9proc. Kochsalzlösung genügen, den speciell tief gesunkenen Blutdruck zu steigern, wird man mit Flüssigkeitsmengen von

20—100 ccm isotonischer Kochsalzlösung (0,9 proc.) sein Auslangen finden. Auch die doppelt so stark concentrirte Kochsalzlösung scheint keinen erheblicheren Vortheil hinsichtlich einer grösseren blutdrucksteigernden Wirkung zu besitzen. Es kommt schliesslich auch darauf an, was man mit einer Infusion erreichen will. Handelt es sich darum, die Diurese zu heben und damit vielleicht die Ausscheidung von Giften aus dem Körper zu fördern, oder dieselben von harnfähigen Stoffen zu befreien, so wird wohl eine grössere Flüssigkeitszufuhr angezeigt sein. Auch wird eine grössere Flüssigkeitszufuhr vielleicht bei jenen Kreislaufsstörungen schadlos sein, welche sich auf der Höhe der verschiedensten acuten Infectionskrankheiten entwickeln. Das Weich- und Leerwerden des Pulses im Verein mit Blutleere der Haut und gewisser Cyanose im Gesicht wurden als Folge einer durch Infection erzeugten Herzschwäche angesehen. Romberg und Paessler[1]) haben aber nachgewiesen, dass dem nicht so ist, dass vielmehr nach ihren Versuchen an Kaninchen die Pneumokokken, der Bacillus pyocyaneus und der Diphtheriebacillus den Kreislauf des Kaninchens dadurch schädigen, dass sie das Vasomotorencentrum des verlängerten Markes lähmen.

Das Herz ist an dieser Schädigung des Kreislaufes nicht betheiligt. Im Allgemeinen wird es erst secundär in Folge der durch die Vasomotorenlähmung auftretenden mangelhaften Durchblutung geschädigt. In solchen Fällen vermag das Herz den durch Flüssigkeitszufuhr vermehrten Ansprüchen noch zu entsprechen.

Ebenso wird die Anwendung grösserer Mengen von Kochsalzlösungen dort angebracht sein, wo sich das Bild schwerer Anämie nach Blutungen entwickelt und die Auffüllung des Gefässsystems die Hauptaufgabe der Therapie bildet.

Dort aber, wo es sich um eine reine Herzinsufficienz auf Grundlage eines geschädigten Herzmuskels handelt, wird es vortheilhafter sein, mit geringeren Flüssigkeitsmengen auszukommen.

Jedenfalls lehren die speciell an chirurgischen Kliniken gesammelten Erfahrungen, dass die intravenösen Kochsalzinfusionen vielfach lebensrettend wirken. Es wird Sache der internen Klinik sein, auch hier die Wirkung des Kochsalzes auf den Kreislauf zu erproben.

Bemerkenswerth war bei unseren Versuchen die Beobachtung, dass häufig die durch Calciuminfusionen entstandenen oft hochgradigen Pulsunregelmässigkeiten sowie die Schwankungen im Blutdruck durch Kochsalzinfusionen glatt beseitigt werden konnten. Es scheint dem Kochsalz unter Umständen eine regulatorische Wirkung auf das Herz zuzukommen.

Gross[2]) hat auf die Bedeutung des Kochsalzes in der Ringer'schen Lösung hingewiesen, das Fehlen desselben bringt das Säugethierherz zum Stillstand.

Neben der Wirkung des Kochsalzes wurde auch die des Traubenzuckers studirt, indem eine 2 proc. resp. 5 proc. Traubenzuckerlösung

1) Romberg und Paessler, l. c.

2) Gross, l. c.



intravenös infundirt wurde. Nach dieser Richtung wurden 2 Versuche vorgenommen.

Am 15. Febr. 1911 wird einem Kaninchen von 1560 g, dessen Blutdruck durch Calciumchlorid herabgesetzt wurde, eine 5proc. Traubenzuckerlösung infundirt. Es ist ein bedeutender Einfluss auf die Blutdrucksteigerung zu beobachten.

In einem zweiten Versuch (22. Febr. 1911) wurde ein Kaninchen von 2210 g verblutet und die Wirkung von Kochsalz und Traubenzucker gleichzeitig verglichen. Das Kochsalz ist dem Traubenzucker überlegen, indem eine 0,9proc. Kochsalzlösung eine höhere Blutdrucksteigerung hervorruft als eine 5proc. Traubenzuckerlösung in gleichen Mengen.

Nach den an Thierversuchen gesammelten Erfahrungen ist die Anwendung einer frisch bereiteten Ringer'schen Lösung ungefährlich. Erstrebt man mit der intravenösen Infusion nur die Flüssigkeitszufuhr, sonst nichts, so sollte man die indifferenteste Lösung, also die Ringer-Locke'sche Lösung wählen, will man aber neben der Flüssigkeitszufuhr noch einen Reiz ausüben, so ist eine differentere Lösung, also eine Kochsalz- oder Traubenzuckerlösung mehr zu empfehlen. Dass die Ringer-Locke'sche Lösung keine besondere blutdrucksteigernde Wirkung entfaltet, hat wahrscheinlich darin seinen Grund, dass die einzelnen Salze der Ringer-Locke'schen Lösung durch ihr antagonistisches Verhalten, wie Kalium und Calcium ihre Wirkung abschwächen. Die Ringer-Locke'sche Lösung ist in Folge ihrer dem Blutserum analogen Zusammensetzung wohl im Stande, Herz und Gefässe wieder zu beleben und ihre Thätigkeit für einige Zeit zu unterhalten, eine specifische pharmakologische Wirkung scheint jedoch derselben nicht zuzukommen.



XXX.

Aus dem Institut für demonstrative Pathologie der Kgl. Universität Neapel (Director: P. F. Castellino).

Ueber die Wirkung der Herzmittel nach den neueren Lehren über die allgemeine Physiologie des Herzens.

Klinische und experimentelle Untersuchungen.

Von

Prof. **S. La Franca.**

(Hierzu Tafel XV.)

Im Allgemeinen beruht die Behandlung der Herzkrankheiten, soweit sie die Herzfunction wieder herstellen will, auf den durch das Studium der Hämodynamik gelieferten Daten, welche die meisten Autoren theoretisch nicht nur durch die im Organismus entstandenen Verhältnisse, sondern vorzugsweise durch die Natur der Affection oder den Herzfehler, der daran schuld ist, erklären. Daher die Eintheilung in systolische und diastolische, hyper- und hypotensive Mittel, Herztonica und Diuretica (Sée[1]), deren Indication nicht durch den Zustand bedingt sein soll, der das Einschreiten verlangt, sondern durch den, der die Affection verursacht hat; so hält man auch ein Arzneimittel bei einer bestimmten Affection für indicirt oder contraindicirt, während doch in Folge der Affection und während ihres Verlaufes so viele Bedingungen eintreten und zusammen wirken können, dass diese Präventivbehandlung unnütz, ja schädlich wird. Bei der klinischen Behandlung sind derartige Ansichten nur selten maassgebend und Rummo[2]), um keine anderen Beispiele anzuführen, hat vor einer Reihe von Jahren mit Recht die Arzneimittel klassificirt, je nachdem sie auf den Nerven- oder auf den Muskelapparat einwirken; ihre richtige Anwendung ist jedoch nur dann möglich, wenn man genau weiss und beobachtet, welchen Antheil jeder der beiden Apparate im einzelnen Falle an der Herzaffection nimmt, und dies lässt sich, ausser bei den sogenannten Herzneurosen, kaum feststellen.

Wenn wir von den Störungen absehen, die in Folge des Einflusses der extracardialen Nervenapparate eintreten, ohne dass die Lebensfähigkeit des Herzens darunter leidet — mögen nun die verschiedenen Bakterien oder Gifte mit den durch sie verursachten entzündlichen oder degenerativen Zuständen einwirken oder Kreislaufstörungen im Herzen selbst zu Stande kommen, wie bei Klappenfehlern oder Veränderung der Coronararterien, so können wir sagen, dass die Störungen auftreten, wenn die Lebens-

1) Sée, La thérapeutique physiologique du coeur. Paris 1893.

2) Rummo, Riforma medica seit 1888.



fähigkeit der Herzmuskelfaser und ihrer Nervenapparate direct in Mitleidenschaft gezogen wird.

Von den „dyssistolischen“ Erscheinungen (Leclercq[1]) an bis zu den unter dem Namen Hypo-, Hyper-, Asystolie zusammengefassten handelt es sich nur um Grade der darauf folgenden Aenderung ihrer Eigenschaften, durch welche die Mechanik des Herzens bedingt ist; deshalb muss man beim Studium, namentlich aber bei der Therapie der Herzaffectionen, nicht nur die Störungen der Hämodynamik und die daraus resultirenden Umstände, sondern vor allem den Zustand des Organs berücksichtigen. Denn welche Bedeutung kann man z. B. vom therapeutischen Gesichtspunkt aus der Natur (nicht dem Grad) eines Herzfehlers beimessen, wenn man die mangelhafte Compensation bekämpfen muss? Letztere tritt nicht ein, weil der Fehler besteht, von dessen Vorhandensein vielleicht lange Zeit hindurch keine Symptome zu erkennen sind, sondern weil in Folge der veränderten Ernährung des Herzens (Abnahme des Ernährungs-Coefficienten) oder in Folge der regressiven Veränderungen der Ganglienzellen des Herzens (Ott) die Functionen der Herzfaserzellen oder des intracardialen Nervenapparates, oder auch beides gleichzeitig, nachlassen und das Herz nicht mehr im Stande, ist die in der Hydraulik des Kreislaufes eingetretenen abnormen Bedingungen auszugleichen. Gewiss würde in solchen Fällen eine Begünstigung der Bedingungen des Herzfehlers nicht nur weitere Ernährungsstörungen nicht verhindern, sondern sogar das Herz zu einer grösseren Anstrengung reizen; diese Bedingungen dürfen aber nicht der ganzen Behandlung zu Grunde gelegt werden.

In dieser Mittheilung will ich nur über einige Beobachtungen berichten, die ich bei experimentellen und klinischen Untersuchungen mit einigen Arzneimitteln, welche die Herzfunction wieder herstellen sollen, gemacht habe.

Der Deutlichkeit wegen ist es unerlässlich, dass ich, wenn auch in aller Kürze, an einige physiologische Daten erinnere.

Wie bekannt, standen sich lange Jahre hindurch zwei Theorien der Herzfunction gegenüber. Die neurogene Theorie nimmt an, dass Reize und Coordination ausschliesslich durch intra- und extracardiale Nervenzellen und -Fasern zu Stande kommen, während die Muskelfaser keine andere Eigenschaft haben soll, als die der Contractilität. Die myogene Theorie dagegen schreibt die ganze Function der Herzfaser zu, die ihre Thätigkeit auf Grund folgender fünf Eigenschaften ausüben soll: weil sie erzeugt (Automatie), den Reiz empfängt (Erregbarkeit) und fortpflanzt (Leitvermögen), sich contrahirt (Contractilität) und einen gewissen Grad der Contraction beibehält (Tonicität). Nervöse Einflüsse sollen nur insofern einwirken, als sie die Thätigkeit der Faser modificiren und sie den verschiedenen Bedürfnissen des Organismus anpassen.

Diese letztere von Gaskell aufgestellte, von Engelmann[2]), Hering[3]) (der von Neuem Anhänger der myogenen Theorie geworden

1) Leclercq, Clinique du coeur. Paris 1908. O. Doin.

2) Engelmann, Pflüger's Arch. 1894. Bd. LII. 1897. Bd. LXV.

3) H. E. Hering, Pflüger's Arch. 1901. Bd. LXXXVI. 1907. Bd. CXVI. Arch. f. d. ges. Phys. 1906. Bd. CXV.



ist[1]) u. A. verfochtene und ausgebildete Theorie haben bis vor einigen Jahren die meisten Autoren angenommen, und zuerst haben Wenkebach[2]) und Mackenzie[3]), dann auch Andere, ihre Daten bei der klinischen Analyse der verschiedenen Arten von Pulsus irregularis verwendet. Dann wurde jedoch, wie bekannt, durch die Experimente Carlson's[4]) am Herzen von Limulus polyphemus und die durch neuere Untersuchungen Vilson's und der Aschoff'schen[5]) Schule bestätigten und erweiterten anatomischen Untersuchungen Bethe's der Streit wieder angefacht, ob der Herzryhthmus im Muskel- oder Nervengewebe entstehe, und zu Gunsten der neurogenen Theorie entschieden. Die von den Anhängern der myogenen Theorie angeführten Gründe[6]) wurden widerlegt und die neurogene Theorie wurde auf zwei wichtigen Grundlagen erbaut: dem Carlson'schen Experiment und dem Reichthum des Herzens an Nervengewebe.

Aber auch von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet ändern sich (ausser bei ihrem Entstehen) die specifischen Eigenschaften des Herzens nicht, nämlich seine Erregbarkeit, sein Leitvermögen und der Zustand seines Tonus, die durch das intracardiale Nervensystem bedingt sind, während die Contractilität die specifische Eigenschaft der Herzmuskelfaser bleibt. Und da das von den extracardialen Nerven isolirte Herz fortfährt zu functioniren, so muss man nothwendigerWeise annehmen, dass jene eher als Regulatoren wie als Urheber seiner Thätigkeit einwirken.

In pathologischer Hinsicht muss die Veränderung der erwähnten extracardialen Nerven eine Veränderung des Herzrhythmus zur Folge haben, die entschieden bedenklich wird, wenn ein schon verändertes Herz dadurch beeinflusst wird.

Doch abgesehen von der Erscheinung der Extrasystole, die durch eine Extrareizung bedingt ist, können Veränderungen der Eigenschaften des Herzens ausschliesslich nur von besonderen Verhältnissen der Faserzelle und des intracardialen Nervengewebes herrühren, da eine solche Störung sich nicht anders kundgeben kann, als durch mangelhaftes Eintreten der Function oder der Functionen, die beide zu erfüllen haben.

Daraus folgt für das Herz, dass hinsichtlich der Specifität und Intensität ein Parallelismus vorhanden ist zwischen der Läsion seiner Apparate und der Veränderung der betreffenden Eigenschaften, und dass

1) Cfr.: Abhandlungen d. Congresses zu Erlangen. 1910.

2) Wenkebach, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. Bd. XXXVI. 1899. Bd. XXXVII. 1900. Bd. XXXIX und „Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Functionsstörungen des Herzens". Leipzig. 1903.

3) Mackenzie, The study of the pulse and of the movements of the heart. Edinburgh and London, Young J. Pentland.

4) Carlson, American journ. of phys. 1906. XII, I, XII.

5) Aschoff, Deutsche med. Wochenschr. 1910, 2. (Referate.)

6) Cfr.: Von Cyon, Pflüger's Arch. 1906. Bd. CXIII. 1907. Bd. CXVI. La Presse médicale, 15 mai 1907 und „Die Nerven des Herzens". Berlin. 1907. — J. B. Hoffmann, Nagel's Handbuch der Phys. 1905. Bd. I. — Mangold, Münch. med. Wochenschr. 1906.



umgekehrt das Vorhandensein dieser Veränderungen uns anzeigt, in welcher seiner Functionen das Herz nachgelassen hat.

Andererseits zeigt sich, da diese Eigenschaften des Herzens, auch schon deshalb, weil sie verschiedenen Apparaten angehören, von einander verschieden sind, je nachdem die eine mehr als die andere verändert ist, ein Complex von Erscheinungen, die von Fall zu Fall variiren und deshalb einem jeden ein ganz specielles Gepräge aufdrücken; es ist aber nicht möglich sie zu einem einzigen Krankheitsbilde zusammenzufassen oder auf ganz bestimmte Krankheitsursachen zurückzuführen, weil sie von Factoren abhängen, die von Fall zu Fall eintreten. Es giebt ja, wie bekannt, Fälle von Myocarditis, bei welchen die Herzaffection sich durch den Mangel an Erregbarkeit (batmotrope Störungen) oder an Leitvermögen (dromotrope Störungen) kundgiebt, während die Contractilität nicht nur als Eigenschaft, sondern auch als Kraft der Contraction vollkommen erhalten ist; dagegen giebt es Fälle, in welchen die Contractilität mangelhaft und die Kraft fast gleich Null ist (inotrope Störungen), während die Erregbarkeit vollständig erhalten und bisweilen sogar erhöht ist.

Dasselbe lässt sich hinsichtlich der mangelhaften Compensation sagen [1]: es giebt Fälle, in welchen (selbstverständlich unter gleichen Vorbedingungen) seltene, langsame, aber verhältnissmässig starke Contractionen eintreten, ein deutliches Zeichen, dass die Erregbarkeit in höherem Grade beeinträchtigt ist und nach dem Bowditch'schen Gesetze die Reize, wenn sie sich summiren, so stark werden müssen, dass sie die Reizbarkeit wieder erregen, während die anderen Eigenschaften des Herzens erhalten sind. Es giebt andere Fälle, in welchen, obgleich der Druck nicht niedrig ist, die Pulsationen häufig, klein und schwach auf einander folgen; hier ist natürlich die Contractilität und insbesondere die Kraft der Contractionen beeinträchtigt. Endlich giebt es noch andere Fälle, und sie bilden die Mehrzahl, in welchen die gleichzeitige Veränderung aller oder fast aller Eigenschaften eintritt und häufig auch Extrareize sich einmischen, die das Bild durch Extrasystolen noch complicirter machen. Alsdann kann natürlich die Veränderung einer jeden Eigenschaft nur durch eine specielle anatomisch-pathologische Veränderung der Herzapparate bedingt sein, und bei der Behandlung muss je nach den verschiedenen Fällen ein anderes Heilmittel angewendet werden. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend soll man, so weit es möglich ist, nicht nur untersuchen, warum die Herzaffection eingetreten ist und wie sie sich kundgiebt, sondern auch ihre Intensität und ihre Bedeutung feststellen; dann kann man vernünftiger Weise das geeignete Mittel anwenden, ohne die Herzfaser oder das Nervensystem, deren Function schon gesteigert ist, noch mehr zu reizen und zu riskiren, dass letztere erschöpft oder ganz aufgehoben wird.

Von den auf das Herz einwirkenden Mitteln habe ich bis jetzt Digitalis, Spartein, Convallamarin, Strychnin, Cactus grandiflora, Natriumbromid und -Jodid verwendet.

1) Cfr.: Mackenzie, l. c. und Les maladie du coeur. Paris 1911. A. Maloine. — Wenkebach, l. c. — Huchard, Maladies du coeur et des vaisseux. Paris 1899. — Riegel, Zeitschr.. f. klin. Med. Bd. XVII. — Silbergleit, Ebenda. Bd. XXIX. — Grob, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. XLII.



Ich muss hier bemerken, dass die Angabe der batmotropen, dromotropen, tonotropen und inotropen Wirkung sich auf den Einfluss bezieht, den das Mittel auf Erregbarkeit, Tonicität und Contractilität des Herzens ausübt, und zwar nach Maassgabe der im Obigen angeführten Grundsätze; der Zusatz positiv oder negativ bezeichnet Zunahme bezw. Abnahme.

1. Digitalis. Wie bekannt, ist die Wirkung der Digitalis der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen; dennoch kann man, wie Huchard[1]) mit Recht bemerkt, nicht von einer Uebereinstimmung bezüglich des Mechanismus ihrer Thätigkeit sprechen. Eine ganze Reihe von Hypothesen und Theorien wurde von den verschiedenen Autoren aufgestellt, von Germain Sèé[2]) an, der ihre Wirkung durch ihre Anhäufung in den Herzganglien erklärte, bis zu Vulpian, der ohne Weiteres eine directe Wirkung auf die Herzfaser annahm. Hirtz, Marey u. A. glaubten, sie wirke zunächst durch Zusammenziehung der peripherischen Gefässe ein und dann secundär auf das Centralorgan. In jüngster Zeit hat Leclercq[3]) diese Hypothese angenommen und sie seiner Herztherapie zu Grunde gelegt. Es ist in der That nicht einzusehen, dass ein Mittel gegen Herzleiden seine wohlthätige Wirkung ausübt, indem es die Hindernisse verstärkt, die in den meisten Fällen die Ursache der mangelhaften Compensation waren; das Secale cornutum ist ein gefässzusammenziehendes Mittel, aber kein Heilmittel für das Herz. Bei Darreichung der Digitalis folgt Erhöhung des Druckes auf die Steigerung der Herzfunction oder fällt mit ihr zusammen, während die Hypotension in den Arterien meistens nicht die Ursache der Läsion der Herzfaser ist, sondern auf sie folgt oder wenigstens mit ihr zusammentrifft. Marey hat nämlich constatirt, dass bei Abnahme des arteriellen Druckes eine damit parallel gehende Beschleunigung der Herzschläge eintritt, was beim Experiment eine wichtige biologische Forderung insofern erfüllt, als das Herz bestrebt ist, auf diese Weise die mangelhafte Ernährung der Gewebe auszugleichen. In klinischer Hinsicht stehen die Dinge aber anders, weil die beobachtete Hypotension in den Arterien (die Leclercq mit der Hypertension seiner Classificirung zu Grunde gelegt hat) schwerlich die Wirkung von inotropen Störungen in der Faser ist oder nicht mit ihnen zuzammentrifft und deshalb der Ort ihres Entstehens im Myocardium zu suchen ist. Das Herzleiden würde nämlich zunehmen, wenn man in derartigen Fällen den Druck erhöhte, ohne gleichzeitig auf die Contractilität des Herzens einzuwirken.

Wenn auch die nach Blutverlusten eintretende Tachycardie nur der Druckabnahme zuzuschreiben ist, so lässt sich gewiss nicht dasselbe bei allgemeinen schweren Intoxicationen, namentlich bei solchen bakteriellen Ursprungs, annehmen.

Die Untersuchungen am suspendirten und noch mehr die am isolirten Herzen haben das Studium der Wirkung der Digitalis sehr gefördert und man kann im Allgemeinen sagen, dass ihre elective Wirkung auf die

1) Huchard, Le nuove consultazioni mediche, Wallardi. Milano.

2) Sèé, l. c. und. Académie de Mèd. de Paris, Janvier. 1882.

3) Leclercq, l. c.

Herzfaser und das intracardiale Nervengewebe zur Evidenz nachgewiesen worden ist.

Braundenbourg[1]) constatirte eine positive inotrope Wirkung, neben welcher eine flüchtige negative batmotrope Wirkung vorhanden ist, Braun und Mayer[2]) constatirten in einem ersten Zeitabschnitt eine Zunahme der Frequenz des Rhythmus mit wachsender Energie der Systole, in einem zweiten Zeitabschnitt Abnahme der Zahl der Herzschläge.

O. Frank[3]) fand beim Studium der Dynamik des Ventrikels, dass in Fällen von Vergiftung durch Digitalis, wenn der Herzrhythmus schon auf die Hälfte seiner Frequenz herabgegangen ist, die Expansionscurve des isometrischen Maximums des normalen entspricht, während die Contractionen, wenn man sie für sich betrachtet, beträchtlich vergrössert sind. Ausserdem sind die Expansionscurven des isotnoischen Maximums vermindert. Nach Straub[4]) ist die Expansionscurve des isometrischen Maximums anscheinend normal, weil sie durch die Abnahme der Frequenz des Rhythmus ausgeglichen wird. Dicristina[5]) hat beobachtet, dass bei nicht stark toxischen Dosen positive inotrope und negative batmotrope Wirkung eintritt.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus nimmt Huchard[6]) für die Digitalis eine doppelte Wirkung an, eine auf das Herz und eine diuretische. Er sagt, durch die erstere werde die Periode der Diastole verlängert und darauf trete Verstärkung der Systole ein; die diuretische Wirkung verursacht, wie er annimmt, zuerst eine Gefässzusammenziehung und dann eine Gefässerweiterung. Es ist jedoch logischer anzunehmen, dass die diuretische Wirkung der Digitalis eine durch die Verbesserung der Herzfunction bedingte Wirkung der Wiederherstellung des normalen Gleichgewichts im Kreislaufe ist.

Die Zunahme der diastolischen Periode ist eine ausschliessliche Wirkung der Stärkung des Herzens und der, wenn auch in mässigem Grade stattfindenden, gleichzeitigen Abnahme der Erregbarkeit; wenn deshalb die Digitalis einerseits mit vollem Recht den ihr von Beau beigelegten Namen „Chinarinde des Herzens“ verdient, so kann sie andererseits auch den ihr von Bouilland gegebenen „Opium des Herzens“ beibehalten.

Dass ihre Wirkung sich vorzugsweise auf die Contractilität erstreckt, beweist auch der Umstand, dass bei dem (in Folge langsamer Phosphorvergiftung) in schwerer fetter Degeneration befindlichen Herzen, in welchem, wie bekannt, die Fibrillen in Bruchstücke zerfallen sind, ihre Wirkung fast gleich Null oder in anderer Weise schädlich ist in Folge des gleichzeitigen negativen batmotropen Einflusses, der in diesem Falle

---

1) Braundenbourg, Arch. f. Phys. 1904. Bd. IV.

2) Braun und Mayer, Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Math.-naturw. Cl. CVIII, Abt. III.

3) O. Frank, Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physol. München 1897.

4) W. Straub, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1905. — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XLV.

5) Dicristina, Journ. de Physol. et de Pathol. gén. 1908.

6) Huchard, loc. cit.



auch auf veränderte intracardiale Nervenfasern und Ganglienzellen ausgeübt wird.

In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen am isolirten Herzen fand ich diese Ansicht bestätigt und zwar sowohl in Bezug auf die im Zeitabschnitt und in der von mir erwähnten Form eintretenden Functionen als auch hinsichtlich der Dynamik des Herzens. Unter dem Einfluss der Digitalis ist das Herz im Stande, eine grössere Arbeit zu leisten und eine grössere Anstrengung zu machen als unter normalen Verhältnissen; das Myocardium wird weniger erregbar und es sind immer stärkere Reize nöthig, um eine Extrasystole hervorzurufen.

Die Figuren 1 und 2 geben die von einem Herzen von Emys europaea erhaltenen Cardiogramme wieder; das Herz wurde nach einer von mir vorgeschlagenen Methode isolirt und suspendirt. Das erste Cardiogramm wurde vom Herzen aufgenommen, als letzteres noch keiner Behandlung unterzogen worden war, das zweite bei Einwirkung des Digitalins. Vergleicht man die beiden Höhen der systolischen Linie, so sieht man deutlich die Zunahme im zweiten Cardiogramm, in welchem die Höhe der extrasystolischen Linie zugenommen hat. Die Reizschwelle hat jedoch abgenommen.

Bei einigen klinischen Untersuchungen hatte ich Gelegenheit, die Wirkung der Digitalis bei verschiedenen Herzaffectionen und Fällen von mangelhafter Compensation zu verfolgen, und konnte, wie mir schien, die Resultate der experimentellen Forschung klar bestätigt finden. Ich sah nämlich, dass sie nur in den Fällen ausgezeichnet wirkt, in welchen man das Contractionsvermögen und die Kraft der Contraction erhöhen und gleichzeitig die Erregbarkeit herabsetzen muss; die Wirkung ist viel ausgeprägter und wohlthätiger, wenn die Erregbarkeit erhöht ist. In allen anderen Fällen ist die Anwendung unnütz oder schädlich.

Von den zahlreichen von mir aufgenommenen Sphygmogrammen führe ich beispielsweise die von einem Kranken an, der an Mitralstenose in der Periode mangelhafter Compensation litt.

Es handelte sich um einen 24jährigen jungen Mann, bei dessen Anamnese sich nichts Bemerkenswerthes ergab ausser einer blenorrhagischen Infection, die er im Alter von 18 Jahren durchgemacht hatte. Er zeigte mässiges Oedem an den Beinen, mühsames Athmen und einen leichten Grad von Cyanose an den Lippen. Er hatte 120 Pulsschläge in der Minute. Aus Fig. 3 ersieht man, dass der Puls und die Grösse der einzelnen Pulswellen unregelmässig sind und letztere deshalb von der Grösse der vorausgehenden Intervalle meistens unabhängig zu sein scheint, was nach Sahli[1]) zu einer Herzinsufficienz in Beziehung gebracht werden muss. Der Puls ist im Allgemeinen ungleich, zeigt sich aber in gewissen Momenten entschieden als „Pulsus alternans".

Es ist also klar, dass im Herzen inotope und batmotrope Störungen vorhanden sind.

Zwei in Intervallen gemachte Injectionen von je 0,04 g Sparteinsulfat vergrössern die Welle des Arterienpulses, üben aber keinen Ein-

1) Sahli, Manuale dei metodi clinici. Vallardi, Milano 1911.



fluss auf die Störungen der Erregbarkeit aus; es sind vielmehr Extrasystolen wahrzunehmen (Fig. 4).

Als ich dem Kranken Injectionen von Digitalone machte (4 von je $^1/_2$ ccm in 2 Tagen), erhielt ich die in Fig. 5 dargestellte Curve, wobei sich das Allgemeinbefinden des Patienten, dem übrigens alle Pflege zu Theil wurde, die der Fall erforderte, rasch besserte.

Aus allen diesen Beobachtungen würde sich also ergeben, dass der gleich wohlthätige Einfluss der Digitalis auf die Contractilität und auf die Erregbarkeit des Herzens die Stärkung des letzteren (Zunahme der Contractilität und Kraft der Contraction) zur Folge hat, Zunahme der systolischen und diastolischen Periode (in Folge der grösseren Langsamkeit, mit der die Contraction erfolgt, da Erregbarkeit und Leitvermögen vermindert sind), und daraus sich ergebende Verminderung der Herzschläge; dem zu Folge wird mit der Zunahme des Druckes und durch die Regulirung der Hydraulik des Kreislaufes die Harnsecretion wieder in die Wege geleitet.

Spartein. Es fehlt an wichtigen Untersuchungen aus neuerer Zeit über den Einfluss des Sparteins auf das Herz und namentlich über den Mechanismus seiner Wirkung; in den bis jetzt vorliegenden stimmen die Ansichten nicht überein. Seé rechnet es unter die Tonica des Herzens und Dieulafoy[1]) stimmt ihm bei.

Dicristina[2]), der am suspendirten Froschherzen experimentirte, fand, dass das Sparteinsulfat, wie das Digitalin, wenn es in ziemlich starker Dosis dargereicht wird, die Arbeit des Herzens beeinflusst, indem es seine systolische Phase verlängert, die sofort energischer wird. Die verschiedenen Phasen des Blutumlaufs im Herzen werden länger, nicht weil Störungen in der Uebermittlung der spontanen Reizung eintreten, sondern weil die Contraction der Faserzelle langsamer erfolgt; unter der Einwirkung des Sparteins wird das normale Herz weniger erregbar. Auf das degenerirte Herz übt das Spartein, wie das Digitalin, keinen Einfluss aus.

Leclercq hält das Spartein für ein neuromusculäres Tonicum des Herzens, dessen Wirkung fast identisch mit der des Digitalins ist; beide sollen sich unterscheiden durch die Geschwindigkeit ihrer Wirkung und insbesondere durch die Regelmässigkeit und grössere Beschleunigung der Herzschläge, die das Spartein bewirkt.

Aus meinen experimentellen Untersuchungen ergiebt sich dagegen, dass das Spartein allerdings eine schnellere, aber weniger andauernde Wirkung auf die Contractilität ausübt als die Digitalis, aber die Erregbarkeit nicht beeinflusst. Wird ein isolirtes Herz von Emys europaea mit Spartein behandelt, so nimmt die Zahl der Herzschläge etwas ab, weil die Systole sich ausdehnt und die Diastole weiter wird. Die Reizschwelle wird nur dann modificirt, wenn das Herz nachzulassen beginnt, wie in den Fällen, in denen es gar keiner Behandlung unterzogen wird.

Vom klinischen Gesichtspunkte aus habe ich ebenfalls Beweise davon erhalten; ich erinnere an das bei einem mit Digitalis behandelten Kranken

1) Dieulafoy, Patologia interna. Vallardi, Milano.

2) Dicristina, loc. cit.



während einer Periode mangelhafter Compensation aufgenommene Sphygmogramm, bei welchem die Darreichung des Sparteins die Welle des Arterienpulses erhöht, aber den Erregbarkeitszustand nicht beeinflusst hatte. Fig. 6 stellt ein Sphygmogramm dar, das bei einer Kranken aufgenommen wurde, die an Mitralinsufficienz litt, und zwar in der Periode der mangelhaften Compensation. Hier handelte es sich um eine 28jährige Frau, die schon mehrere Anfälle von acutem Gelenkrheumatismus erlitten hatte. Der Puls war selten, träg und klein. Es waren offenbar negative inotrope und batmotrope Herzstörungen vorhanden. Die Welle des Arterienpulses war klein, der Druck niedrig und in Uebereinstimmung mit den in letzter Zeit von Sahli gemachten Beobachtungen betrug die Zahl der Pulsschläge 50 in der Minute (Fig. 6).

Drei Injectionen von Coffein hoben die Frequenz des Pulses, aber die Höhe der Welle ist noch geringer (Fig. 7), was offenbar beweist, dass das Mittel auf die Erregbarkeit und nicht auf die Kraft der Contraction des Herzens eingewirkt hat.

In der Folge wurden zunächst abwechselnd Injectionen von Spartein und Coffein, dann von Spartein allein gemacht, worauf der Puls die in Fig. 8 dargestellte Form erreichte, bei der, wie man sieht, der Puls häufiger und die Contraction kräftiger ist.

Convallamarin und Convallarin. Das gebräuchlichste von ihnen ist das Convallamarin; sie haben gleiche Wirkung, doch ist die des ersteren nicht nur eine schnellere, sondern auch eine entschieden energischere. Maragliano[1]) fand, dass das Convallamarin in gewissen Fällen eine stärkere Wirkung ausübte als das Digitalin. Bogojanski[2]) bemerkt in seiner in der Klinik Botkin's angefertigten experimentellen und klinischen Arbeit, er habe beobachtet, dass die Wirkung der Convallaria majalis vollständig bei Fröschen eintreten kann, auch wenn die Vagi vorher durchschnitten oder durch Atropin gelähmt wurden, oder wenn das Centralnervensystem zerstört worden ist; nur musste im letzteren Falle die Dosis des Mittels stärker sein. Zu den gleichen Resultaten gelangten Troitski[3]) und Isaiev[4]), als sie die Wirkung der Convallamarina studirten, sie beobachteten bei Fröschen, dass, auch wenn das Herz in Folge der Einwirkung dieses Mittels zum Stillstand gebracht worden war, die Erregbarkeit und die Reflexbewegungen noch eine gewisse Zeit hindurch erhalten blieben, und dass Durchschneidung der Vagi, ihre Lähmung durch Atropin, Durchschneidung des Hirn-Rückenmarks und Isolirung des Herzens von den Nervencentren, die durch das Convallamarin hervorgerufenen Erscheinungen nicht modificirten. Rummo und Andrea Ferranini[5]) classificiren es als ein Myo-Cardio-Cineticum. Maurel[6]) schliesst aus seinen Experimenten, dass es ein gefässzusammenziehendes und den Kreislauf beschleunigendes Mittel ist.

1) **Maragliano**, Boll. della Clinica Medica di Genova.
2) **Bogojanski**, Wratsch. 1880. No. 49.
3) **Troitzki**, Wratsch. 1889. No. 47. 1881. No. 15. 1882. No. 18, 40, 41.
4) **Isaiev**, Medizinskaia Gazetta. 1881. No. 10.
5) **Rummo e Ferrannini A.**, Riforma Medica. 1888.
6) **Maurel**, Comptes rendus de l'acad. de Méd. Séances. 7.—21. juillet 1906.



Aus einer Reihe von Experimenten, die ich vor einigen Jahren gemacht habe[1]), konnte ich die Schlussfolgerung ziehen, dass die Glucoside von Convallaria majalis die Triebkraft des Herzens steigern, indem sie die Systole verstärken und die Erregbarkeit des Myocardiums erhöhen. Diese letztere Eigenschaft gewinnt eine hohe Bedeutung, wenn das Herz der fettigen Entartung anheimgefallen ist.

Denn beim fettig entarteten Herzen, auf das die Digitalis gar nicht oder höchstens schädlich einwirkt, erfolgt bei Behandlung mit den Glucosiden der Convallaria majalis Zunahme der Zahl der Herzschläge, Hebung der Systole und Verlängerung der Diastole; das Leben des Herzens dauert länger und der Rhythmus, der sich bei den keiner Behandlung unterzogenen degenerirten Herzen leicht ändert, erhält sich gleichmässig. Die Reizschwelle nimmt zu.

Ich habe das Convallamarin in einem Falle von mangelhafter Compensation angewendet, in welchem nicht nur die Contractilität, sondern auch die Erregbarkeit offenbar vermindert war, und zwar mit ausgezeichnetem Erfolg.

Wenn wir die aus den Resultaten der Experimente und aus der klinischen Beobachtung gezogenen Schlüsse zusammenfassen, so können wir sagen, dass das Convallamarin eine positive inotrope und eine positive bathmotrope Wirkung ausübt.

Strychnin. Die bei klinischen und experimentellen Untersuchungen erhaltenen Resultate stimmen nicht überein. weshalb die bezüglich des Mechanismus der Wirkung des Strychnins aufgestellten Hypothesen von verschiedener Art sind.

Bayldon[2]) fand bei mit Strychnin vergifteten Katzen nach dem Tode, dass das Herz bei einigen unbeweglich und nicht mehr erregbar war, bei anderen dagegen noch pulsirte.

Ambrosoli[3]) nahm an, dass bei Anwendung des Alkaloids zuerst Zunahme und dann Abnahme der Zahl der Herzschläge eintritt; Taylor glaubte, es übe auf das Herz eine ähnliche Wirkung aus wie auf die übrige Musculatur des Körpers; Richter[4]) dagegen leugnete jede direkte Wirkung auf das Herz, dessen Zustand durch die spasmodische Contraction der kleinen Gefässe bedingt wäre. Diese Ansicht wurde von den späteren Autoren [Heinemann[5]), Steiner[6]), Folch[7]), Möller[8]), Lövit[9]) etc.] nicht getheilt, die dem Herzen die Verlangsamung des Pulses zuschreiben, die man bei den der Wirkung des Strychnins ausgesetzten Warmblütern beobachtet.

---

1) La Franca, Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini. 1907. Vol. VIII.

2) Bayldon, Lancet. 1856.

3) Ambrosoli, Gazzetta Lombarda. 1856.

4) Richter, Zeitschr. f. ration. Med. 1863. Bd. XVIII.

5) Heinemann, Virchow's Arch. 1865. Bd. 33.

6) Steiner, Arch. f. Anat. u. Phys. Abtheil. 1874.

7) Folch, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1874. No. 7. Bd. XX.

8) Möller, Ugeskr. f. Läg. 3 R. Bd. XVII.

9) Lövit, Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. 1882. Bd. XXVIII.

Brunton[1]), der die Frage gelegentlich behandelt, sagt, die Pulsationen seien während der Anfälle schlaffer, aber im Allgemeinen wirke das Strychnin als Reizmittel auf das Herz ein; er erinnert an die von ihm gemeinschaftlich mit Cash[2]) ausgeführten Untersuchungen, bei denen sie den Stannius'schen Stillstand nach Injection von Strychnin ins Innere des Ventrikels beobachten konnten, während sie in dem mit Strychnin behandelten Herzen nach der Stannius'schen Ligatur keinen Stillstand eintreten sahen.

Hebdom[3]) sah, als er am isolirten Säugethierherzen experimentirte, dass kleine Dosen von Strychnin Abnahme der Zahl und Weite der Herzschläge bewirken, mittlere sie erhöhen, starke sie herabsetzen und dann Stillstand verursachen; auf diesen Stillstand beruft sich Verworn[4]), wenn er glaubt, auf Lähmung des Herzens folge die vollständige Lähmung des Markes. Igersheimer[5]) hat in jüngster Zeit aus seinen Experimenten gefolgert, dass im Allgemeinen bei Strychninvergiftung der motorische Muskelapparat der Ort der Thätigkeit im Herzen ist, und dass die Stillstände in keinem Causalnexus zu den centralen Lähmungen stehen.

In einer früheren Arbeit[6]) habe ich über die Resultate berichtet, die ich bei einigen Experimenten über die Wirkung des Strychnins erhalten habe, und die darin bestanden, dass das Herz unter der Einwirkung des Alkaloids sich in einem ersten Zeitabschnitt in einem Zustand gesteigerter Erregbarkeit befindet, der in einem zweiten wieder herabgeht; in dieser Periode wird das Herz (wenn die Dosis hoch ist) leicht arhythmisch, wahrscheinlich infolge von Störungen der Erregbarkeit, die in der Herzfaser eingetreten sind. Dieses Verhalten zeigt auch noch das degenerirte Herz, in welchem während eines ersten Zeitabschnittes Zunahme der Herzschläge, dann Abnahme derselben zu bemerken ist. Die Reizschwelle ist in einem ersten Zeitabschnitt stets erhöht und das degenerirte Herz reagirt immer auf die Einwirkung elektrischer Reize durch eine Reihe von Wellenlinien.

Wie bekannt, wird das Strychnin in der Klinik, und zwar mit Nutzen, jedes Mal verwendet, wenn das Herz, obwohl es an Kraft nicht eingebüsst hat, sich infolge mangelhafter Erregbarkeit oder Leitfähigkeit zu langsam entleert. Von diesem Gesichtspunkt aus ist anzunehmen, dass das Strychnin eine positive bathmotrope und dromotrope Wirkung ausübt.

Bei Anwendung des Strychnins ist es von Wichtigkeit die Dosis genau festzustellen, da kleine Dosen, wie es scheint, ungenügend sind, um ihren Zweck, die Wiederbelebung der Function, zu erreichen, wie auch grosse Dosen lähmend wirken im Gegensatz zu den mittleren, die erregend einwirken.

Cactus grandiflora. Wie bekannt, wird von dieser Pflanze das

1) Brunton, A. textbook of pharmacology etc. 1885.
2) Cash, St. Barth. Hosp. Rep. 1880.
3) Hebdom, Skandinav. Arch. f. Phys. 1899.
4) Verworn, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1900. Bd. 54.
5) Igersheimer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1906. Bd. 54.
6) La Franca, l. c.

flüssige Extract und die Muttertinctur verwendet; auch hat man das Cactin zu Heilzwecken gebraucht. Orland Jones[1]), der im Jahre 1888 die Aufmerksamkeit auf dieses Mittel hinlenkte, fand, obwohl er mit Recht bemerkte, es sei nicht bei allen Herzleiden indicirt, dass es ein gutes Cardiocineticum ist. Aulde[2]) räth, es als Ersatz für das Digitalin zu verwenden oder um dessen cumulative Wirkung zu vermeiden, wie auch wenn das Digitalin versagt. Das gleiche Urtheil fällen Myers, Wilcox[3]) und Ellingwood[4]). Boy Tessier und Boinet[5]) fanden, dass grosse Dosen die Herzfunction verlangsamen, kleine sie beschleunigen. Williams und Hills sind der Ansicht, dass der Cactus von Nutzen ist bei Functionsstörungen des Herzens und bei reflexivem Herzklopfen infolge chronischer Tabakvergiftung.

Gibelli[6]) vergleicht die vor und nach der Behandlung bei verschiedenen Kranken (Aorteninsufficienz, Basedow'sche Krankheit, Rheumatismus, Chorea minor, Anämie) entnommenen Sphygmogramme und kommt zu dem Schluss, dass das Mittel Zunahme der Höhe und Kraft des Pulses verursacht, die er nicht in Beziehung zur Erhöhung des Blutdruckes bringt, sondern zur verminderten Spannung in den Gefässen, die unter dem Einfluss der Blutwelle stärker erweitert werden und einen ausgeprägten Dicrotismus zeigen. Der Cactus übt eine Wirkung auf die Arhythmie des Pulses aus, indem er letzteren in der Mehrzahl der Fälle rhythmisch macht, aber seine Frequenz nicht verändert.

Dambrosio[7]) berichtet in einer vor Kurzem veröffentlichten Arbeit, er habe gefunden, dass subcutan und intravenös injicirtes Cactin bei Fröschen und Kaninchen keine Zusammenziehung der peripherischen Gefässe bewirkt, bei Hunden intravenös injicirt Erhöhung des Blutdrucks zur Folge hat. Bei Herzleidenden verstärkt es die systolische Energie des Myocardiums, erhöht die Frequenz der Herzfunction, verkürzt die Systole und die Diastole, macht den Puls häufiger und stark, erhöht fast immer den arteriellen Druck und wirkt leicht harntreibend. Er hält es für indicirt in allen Fällen, in welchen die Systole verstärkt werden muss, also vorzugsweise bei Aortafehlern, Myocarditis und Herzschwäche, für contraindicirt dagegen bei Mitralfehlern und Fehlern der mangelhaften Compensation.

Bei Experimenten am isolirten normalen Herzen fand ich Verlängerung der Systole und Zunahme der Diastole an Weite. Die Reizschwelle sinkt zuerst und erhält sich dann unverändert. Im degenerirten Herzen war die Wirkung des Mittels ganz unbedeutend.

In zwei Fällen von Myocarditis, in denen die Störungen ausschliesslich die Contractilität betrafen, während die Erregbarkeit etwas erhöht

1) Jones, Semaine méd. 1888.
2) Aulde, Ther. Gaz. 1891.
3) Wilcox, Post. Graduate, Clin. Society. 1891.
4) Ellingwood, New York. Med. Rec. 1905.
5) Boinet et Boy Tessier, Bull. gén. de Thér. 1891.
6) Gibelli, Gazz. degli Osped. Anno XV.
7) Dambrosio, Gazz. intern. di med. Chir. ed Igiene. 1910.



war, zeigten sich stärkere Contractionen und die Höhe der systolischen Linie war gestiegen, während die Frequenz sehr wenig beeinflusst war. In einem Falle von mangelhafter Compensation in Folge von Aorteninsufficienz, bei dem Störungen der Contractilität und der Erregbarkeit vorhanden waren, stärkte das Cactin die Herzthätigkeit und erhöhte die systolische Welle; der Puls aber wurde träge und noch seltener und es musste gleichzeitig Strychnin und Coffein angewendet werden, um die Erregbarkeit des Herzens wiederherzustellen. Fig. 9 zeigt ein Sphygmogramm, das bei einem Kranken aufgenommen wurde, der an chronischer Myocarditis litt. Der Fall betraf einen 34 jährigen Mann, der an Syphilis gelitten und ein sehr mühsames Leben geführt hatte. Wie man sieht, waren beträchtliche Störungen der Erregbarkeit vorhanden. Der Kranke wurde mit Cactus grandiflora (flüssigem Extract) behandelt; nach fünf Tagen wurde der Puls regelmässiger und die Contractilität zeigte ein weniger ungeordnetes Verhalten, wobei jedoch Erscheinungen von Extrasystole andauerten, die in der in Fig. 10 dargestellten Curve deutlich sichtbar sind.

Dann wurde dem Kranken ausser dem Cactin gleichzeitig auch Natriumjodid und Bromid dargereicht, worauf der Puls nach weiteren 6 Tagen das in Fig. 11 dargestellte Sphygmogramm ergab.

Wie man leicht aus den von mir angeführten Beobachtungen ersieht, lässt sich mit Sicherheit annehmen, dass der Cactus auf die Contractilität des Herzens einwirkt und dass die Anwendung dieses Mittels Zunahme der systolischen Kraft und demgemäss eine grössere Weite der Arterienwelle zur Folge hat. Bei allen Patienten, bei denen ich es anwandte, erhielt ich genau die gleichen Resultate. Was seinen Einfluss auf die Erregbarkeit anbelangt, so kann man eine negative bathmotrope Wirkung annehmen, die aber sehr leicht, kaum wahrnehmbar ist.

Man kann also sagen, dass die Wirkung des Cactus eine positive inotrope und eine leicht negative bathmotrope ist; was die Erhöhung des Blutdruckes betrifft, so spricht alles für die Annahme, dass sie durch die gesteigerte Energie des Herzens oder durch eine gleichzeitige Reizung des vasomotorischen Centrums verursacht wird.

Coffein. Es ist gewiss nicht nöthig, hier auch nur einen Ueberblick über die verschiedenen Hypothesen zu geben, die aufgestellt worden sind, um den Mechanismus der Wirkung des Coffeins zu erklären; sie sind zahlreich und hinlänglich bekannt. Wie bekannt, ist das Coffein ein Reizmittel für das Nervensystem überhaupt und das des Herzens und wirkt auch als Diureticum. Rummo[1]) glaubt, es wirke indirect auf das Myocardium ein, indem es die Herzganglien und das Herzcentrum des Bulbus erregt. Sèé[2]) rechnet es zu den nur diuretischen Arzneimitteln, und Dieulafoye ist derselben Ansicht. Cervello erklärt die diuretische Wirkung durch eine Erweiterung der Gefässe, die sich vielleicht auch auf die Nieren ausdehne.

Beim isolirten Herzen wirkt es hauptsächlich auf die Erregbarkeit

1) Rummo, Formulario terapeutico. Napoli.
2) Sèé, loc. cit.



des Myocardiums ein, die unter seinem Einfluss zunimmt, um dann wieder abzunehmen. Die Frequenz der Pulsationen nimmt zu und nur bei den ersten steigt die systolische Linie zu grösserer Höhe an. Auch im degenerirten Herzen liegt die Reizschwelle höher und bei Anwendung mässiger Dosen wird das Leben des Herzens länger erhalten.

Bei Besprechung des Sparteins habe ich ein Sphygmogramm gebracht, das ich während der Periode der mangelhaften Compensation bei einem an Mitralinsufficienz leidenden Kranken aufgenommen hatte; das Coffein hatte in diesem Falle einen positiven Einfluss auf die Erregbarkeit des Herzens ausgeübt, aber gleichzeitig die Contractilitätsbedingungen nicht beeinflusst (Fig. 6 und 7).

In allen Fällen, in welchen die mangelhafte Herzthätigkeit sich durch ungenügende Kraft der Contraction kund giebt, während der Rhythmus häufig ist, wird dieser Zustand des Herzens durch das Coffein nicht nur nicht gebessert, sondern die Verhältnisse werden bald schlimmer, wenn das Mittel auch eine gewisse Zeit lang wohlthätig einzuwirken scheint, und es tritt leicht Erschöpfung des Herzens ein.

Das Coffein hat also, wie auch die meisten Autoren annehmen, eine positive bathmotrope und höchstwahrscheinlich auch eine dromotrope Wirkung.

Natriumbromid. Die Verwendung der Bromide bei Herzaffectionen, namentlich bei solchen nervösen Ursprungs, ist ganz allgemein; ihre beruhigende Wirkung erstreckt sich nämlich auch auf das Herz. Die neueren Untersuchungen über die Beziehung zwischen den Herzschlägen und den im Blut enthaltenen anorganischen Salzen haben sehr wichtige Thatsachen zur Evidenz nachgewiesen, aus denen die Klinik, wie mir scheint, Nutzen ziehen kann. Zu erwähnen sind hier die Arbeiten von Gaule, Volkmann, Magnus, Martius, Ringer, Locke, Green, Howell, Göthlin und Langendorff[1]) über dieses Thema; sie haben im allgemeinen festgestellt, welche Stoffe in der Nährflüssigkeit des Herzens vorhanden sein müssen. Unter den verschiedenen Autoren waren es jedoch Howell[2]) und Loeb[3]), die das Problem von einem neuen und auch bestimmteren Gesichtspunkte aus behandelt haben. Ersterer ist der Ansicht, dass die stimulirende Wirkung durch das Ca-Ion bedingt ist, während letzterer dagegen dem Na-Ion die grösste Bedeutung zuschreibt.

Lingle[4]), der an Muskelstreifen des Herzens von Emys europaea experimentirte, hat die Ansicht Loeb's bestätigt; Martius[5]) aber und später Benedict[6]) zogen die Schlussfolgerung (wobei sie sich auch auf die Ansichten Howell's beriefen), dass Natrium und Calcium nöthig

1) Cfr.: Magnus, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1901. — Green, Amer. Journ. of Phys. 1898. — Göthlin, Skandinav. Archiv f. Phys. 1902. — Langendorff, Ergebn. d. Physiol. 1902. Jahrg. I. Abth. II.

2) Howell, Amer. Journ. of Physiol. 1898—1901.

3) Loeb, Festschr. f. Prof. Dr. A. Frek. 1898.

4) Lingle, Amer. Journ. of Phys. 1900—1902.

5) Martius, Ibid. 1904.

6) Benedict, Ibid. 1905.



sind, wenn der Herzrhythmus entwickelt und erhalten werden soll. Diese Theorie, welche die beiden früheren vereint, ist von Benedict folgendermaassen formulirt worden: Die Erzeugung des Herzrhythmus ist durch die Wirkung des Anions des verwendeten Salzes bedingt, während die Hauptaufgabe des Kations dem Anschein nach darin besteht, den Tonus des Herzmuskels zu erhalten.

Auch wenn man keinen so deutlichen Unterschied zwischen der Wirkung des Anions und der des Kations annehmen will, kann man doch der Ansicht sein, dass beide Arten von Ionen einen verschiedenen Einfluss auf die fundamentalen Eigenschaften der Herzelemente ausüben.

Bei Experimenten am isolirten Herzen von Emys europaea habe ich gefunden[1]), dass die Br-Jonen, wenn sie in der das Herz bespülenden Flüssigkeit in richtigem Verhältniss vorhanden sind, genügen um die Erregbarkeit dieses Organs zu erhalten, das in einer NaBr enthaltenden Flüssigkeit viel länger weiter pulsirt als ein von reiner Ringer'scher Flüssigkeit bespültes Herz. Die Reizschwelle erhält sich nämlich auf einer beträchtlichen Höhe; die Dauer der refractären Periode ändert sich aber nicht, während die Latenzzeit der Reizung mit der Zeit etwas länger wird.

Weitere klinische Untersuchungen können dazu dienen, diese Resultate auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie zu controliren, um so mehr als der wohlthätige Einfluss, den das Bromid bei verschiedenen Herzaffectionen ausübt, ein positives Ergebniss dieser Untersuchungen erwarten lässt.

Beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse könnte man denken, dass das Bromid auf die Erregbarkeit einwirkt, indem es sie herabsetzt, wenn sie übermässig gross ist, aber sie erhält, wenn sie normal ist. Im ersten Falle würde es auf die extracardialen Nerven wie auf das übrige Nervensystem, im zweiten direct auf den intracardialen Nervenapparat einwirken.

Bei Besprechung der Wirkung des Cactus habe ich erwähnt, dass ich bei einem Kranken die Beobachtung machte, dass das Bromid und das Jodid die Erregbarkeit regulirten; sie setzten aber ihren Index nicht herab.

Da ihre Wirkung durch das Br-Ion bedingt ist, so muss man natürlich annehmen, dass alle oder fast alle Bromide ihren Einfluss auf dieselbe Weise ausüben, wenn nicht etwa die betreffende Verbindung an und für sich toxisch ist.

Die gleiche, aber nicht so entschiedene Wirkung habe ich beim Na I gefunden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen.

Wenn ich das Gesagte kurz zusammenfasse, kann ich sagen, dass ein jedes der erwähnten Arzneimittel, wie aus den mitgetheilten Beobachtungen hervorgeht, auf den intracardialen Nervenapparat oder auf

1) La Franca, Archivio de Fisiologia, 1a, 2a, 3a. Comunicazione. 1909. Vol. VI. Fasc. V.—VI.



die Faserzelle bezw. auf beide gleichzeitig einwirkt, indem es die betreffenden Functionen modificirt; die Untersuchung der letzteren ermöglicht es, die speciellen Verhältnisse der Herzaffection festzustellen. Die Digitalis übt eine positive inotrope und eine negative bathmotrope, vielleicht auch eine negative dromotrope Wirkung aus; das Spartein hat sicher eine positive inotrope Wirkung; das Convallamarin zeigt eine positive inotrope und eine positive batmotrope Wirkung; der Cactus hat positive inotrope und leichte negative bathmotrope Wirkung; das Strychnin hat negative bathmotrope und negative dromotrope Wirkung; das Coffein positive bathmotrope und auch vielleicht positive dromotrope Wirkung; das Bromid und auch, aber in leichterem Grade, das Natriumjodid, haben bathmotrope und dromotrope Wirkung in dem Sinne, dass sie die Erregbarkeit und die Leitfähigkeit erhalten.

Ich stelle diese Schlussfolgerungen in nachstehender Tabelle zusammen:

Arzneimittel	Beeinflusste Eigenschaft des Herzens		
	Erregbarkeit	Leitfähigkeit	Contractilität
Digitalis	negativ	—	positiv
Spartein	—	—	positiv
Glukoside von Convallaria majalis	positiv	positiv (?)	positiv
Strichnin	positiv	positiv	—
Cactus grandiflora	negat. (leicht)	—	positiv
Koffein	positiv	positiv (?)	—
NaBr (I)	positiv (2)	positiv	—
NaI (I)	positiv (2)	positiv	—

(I) Betrifft die Darreichung von mittleren Dosen.
(2) In dem früher festgestellten Sinne, nämlich dem der Erhaltung der Erregbarkeit.

Ich glaube nicht, dass meine Beobachtungen, namentlich die wenigen klinischer Art, hinreichen, um jetzt schon eine entschiedene Anwendung dieser Grundsätze zu rechtfertigen, da noch weitere Studien erforderlich sind um ihren Werth endgültig zu erweisen; es scheint mir jedoch, dass sie die wahrhaft rationelle Art und Weise angeben, wie man mit Erfolg den Kranken, nicht die Herzaffection, heilen kann.

Gewiss entsteht hier eine ziemlich schwierige Frage, namentlich in der Privatpraxis, in der man nicht immer über passende Apparate verfügt, nämlich die genaue Abschätzung der Veränderungen der Herzfunction; ein Aussetzen des Pulses kann durch eine Veränderung der Contractilität, der Erregbarkeit oder der Leitfähigkeit bedingt sein, kann aber auch die Wirkung extracardialer Einflüsse sein. Man kann jedoch sagen, dass gewöhnlich die allgemeinen Symptome und die der Herzfunction, wenn man sie zu denen des Pulses in Beziehung bringt, Kriterien ergeben können, die zur Erklärung der Verhältnisse der Herzfaserzelle ausreichen.



XXXI.

Aus der II. medicinischen Klinik zu Berlin.

Zur Lehre vom Venenpuls.

Von

Dr. **Reinhard Ohm,**

Stabsarzt an der Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen.

(Mit 6 Curven im Text.)

Die Registrirung des Venenpulses ist für die Diagnostik der Herzerkrankungen von Wichtigkeit. Das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Verhältnissen ist daher auch von vielen Forschern studirt worden. Von Klinikern ist in erster Linie Mackenzie zu nennen, der die Registrirung des Venenpulses für die Diagnostik der Herzerkrankungen in grossem Umfange verwerthete. Mackenzie war es, der den drei Hauptwellen des normalen Venenpulses die bekannten Buchstabenbezeichnungen a, c und v gab, die dann auch fast allgemein sich einführten. Während von allen Forschern der Ursprung der A-Welle auf die Thätigkeit des Vorhofs zurückgeführt wird, sind die Meinungen über die Entstehung der beiden anderen Hauptwellen getheilt. Was die zweite Welle betrifft, so hat Mackenzie ihre Entstehung auf fortgeleitete Carotispulsationen bezogen und sie daher C-Welle genannt. Aber schon François Franck und Frédéricq fanden, dass eine mit der Carotispulsation gleichzeitige, von ihr unabhängige Welle in der Vene selbst existirt. In der von der Carotis isolirten Vene wurde das Vorhandensein dieser Welle auch von Cushny and Grosh und Morrow festgestellt. Neuerdings hat besonders Riehl (diese Zeitschrift, 1909, Bd. 6) die Unabhängigkeit dieser Welle im Thierversuch nachgewiesen. Hering bezeichnet sie zuerst als v-k-(Kammerklappen-) Welle in der wohl zu Recht bestehenden Annahme, dass sie durch den Schluss der Tricuspidalklappe zu Stande kommt. Die meisten Schwierigkeiten hat nun das Studium der dritten Welle den Forschern bereitet, und man kann sagen, dass bis jetzt der Ursprung dieser Welle noch nicht vollständig erklärt ist. Was die Literatur über die Lehre vom Venenpuls betrifft, so verweise ich auf Riehl's Arbeit und auf Edens' Pulsstudien im Archiv für klinische Medicin 1910, Bd. 100, wo ausführliche Zusammenstellungen zu finden sind.

Der Grund für die Schwierigkeit der Deutung des Venenpulses lag und liegt auch jetzt noch einerseits daran, dass die üblichen Registrirmethoden wegen ihres Mangels an Empfindlichkeit nicht immer eine



getreue Verzeichnung des Venenpulses gestatten; andererseits aber fehlte die Möglichkeit den registrirten Venenpuls in directe zeitliche Beziehungen zu den Phasen der Herzthätigkeit zu bringen; denn der einfache Vergleich mit dem gleichzeitig registrirten arteriellen Puls genügte hierfür zweifellos nicht.

Was zunächst die Registrirung des Venenpulses betrifft, so lag wohl das Bedürfniss nach einer einwandfreien Methodik vor, die den Eigenthümlichkeiten des venösen Pulses in allen Punkten gerecht wurde. Von einer solchen Methode war zu fordern, dass sie

1. einen hohen Grad von Empfindlichkeit besitzt, und gestattet, selbst die schwächsten Pulsationen zu verzeichnen; dass sie
2. die so leicht unterdrückbare pulsirende Vene in möglichst geringem Grade belastet, und endlich
3. einfach zu handhaben ist.

Diesen Anforderungen entspricht nun, wie ich glaube, das von mir ausgearbeitete photographische Verfahren, und ich verweise zur näheren Orientirung auf meine Veröffentlichungen in Nr. 7, 28, und 35 der Münchener medicinischen Wochenschrift 1910. Bemerken möchte ich nur noch, dass diese Registrirmethode die directe Beobachtung erlaubt, ob etwa dem Venenpuls auch eine arterielle Zacke beigemischt ist.

Wenn man nämlich das Tanzen der beiden Lichtstrahlenbündel vergleicht, von denen das eine die pulsirende Vene, das andere die gleichzeitig aufzunehmende pulsirende Arterie bewegt, so fällt der principielle Unterschied in der Art der Ausschläge auf. Während das Strahlenbündel des Arterienpulses ruckweise kräftige Ausschläge macht, verleiht die pulsirende Vene dem bewegten Lichtstrahlenbündel das Aussehen eines zarten vorsichtigen Spiels, in dem, sofern es sich um echten Venenpuls handelt, auch nicht eine Andeutung einer zuckenden Bewegung zu erkennen ist. Das gilt für alle drei Wellen des normalen Venenpulses, die man bei genauer Beobachtung und genügender Lichthebellänge im Spiele des Lichtstrahls wieder finden kann.

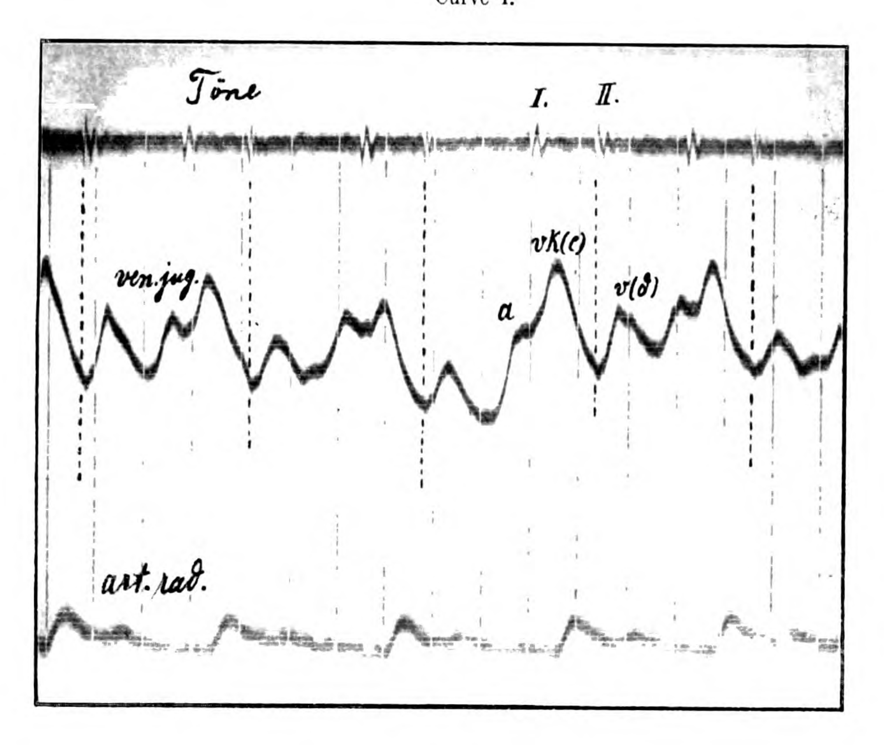
Was nun die zweite Schwierigkeit für die Deutung des Venenpulses anlangt, nämlich den Mangel einer zeitlichen Einreihung der einzelnen Venenpulserhebungen in die Phasen der Herzthätigkeit, so konnte diese Schwierigkeit offenbar nur dadurch beseitigt werden, wenn es gelang mit dem Venenpuls gleichzeitig die einzelnen Phasen der Herzaction in ihrem Beginn curvenmässig festzuhalten. Das brachte mich auf den Gedanken der gleichzeitigen Verzeichnung des Venenpulses mit den Herztönen und damit war die Möglichkeit gegeben, den Beginn bestimmter Phasen der Herzaction im Bilde festzuhalten. Denn es ist allgemein anerkannt, dass (in einem bestimmten Sinne) der Beginn des I. Herztons den Anfang der Systole und dass der Beginn des II. Herztons den Anfang der Diastole anzeigt. So lag die Möglichkeit vor, die einzelnen Zacken des Venenpulses zeitlich in ihren Beziehungen zur Herzaction zu beurtheilen.

Ueber die Technik der Herztonregistrirung wird in einer anderen Abhandlung berichtet werden.

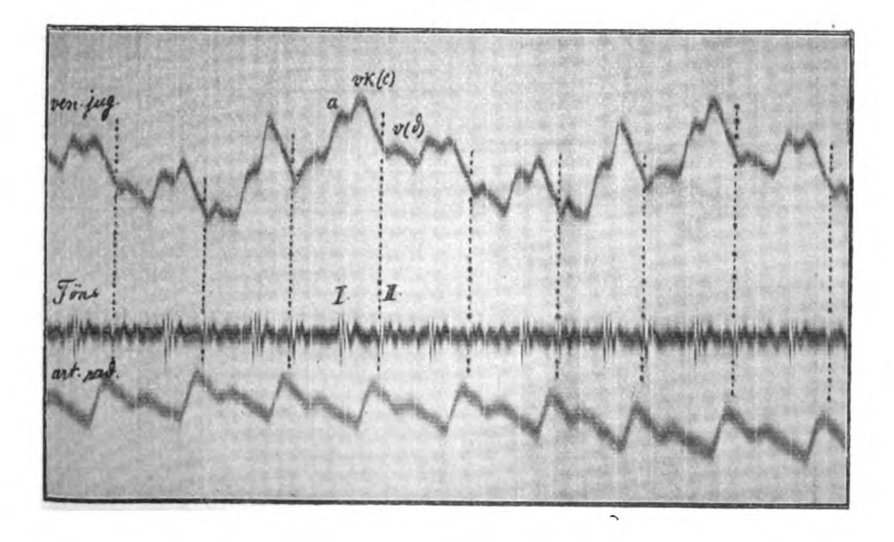
Ich lasse nunmehr die Ergebnisse der gleichzeitigen Registrirung des Venenpulses mit den Herztönen folgen.



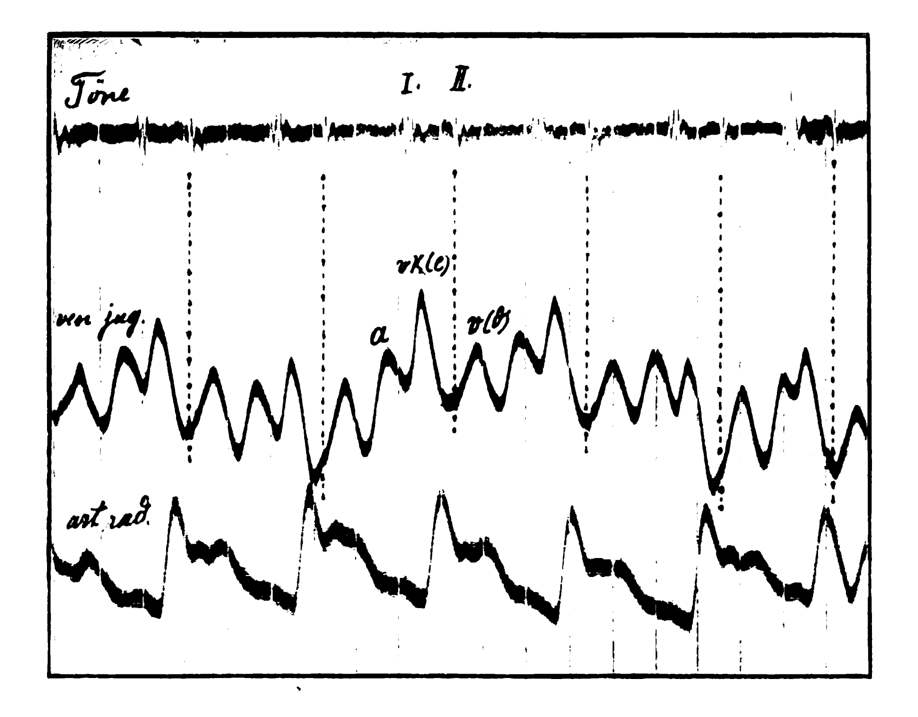
Curve I.



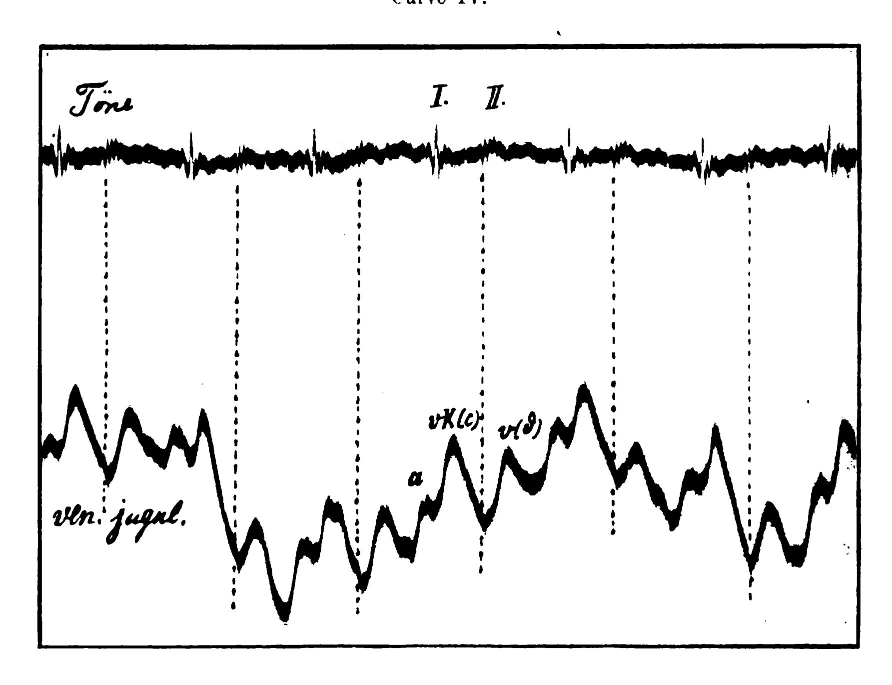
Curve II.



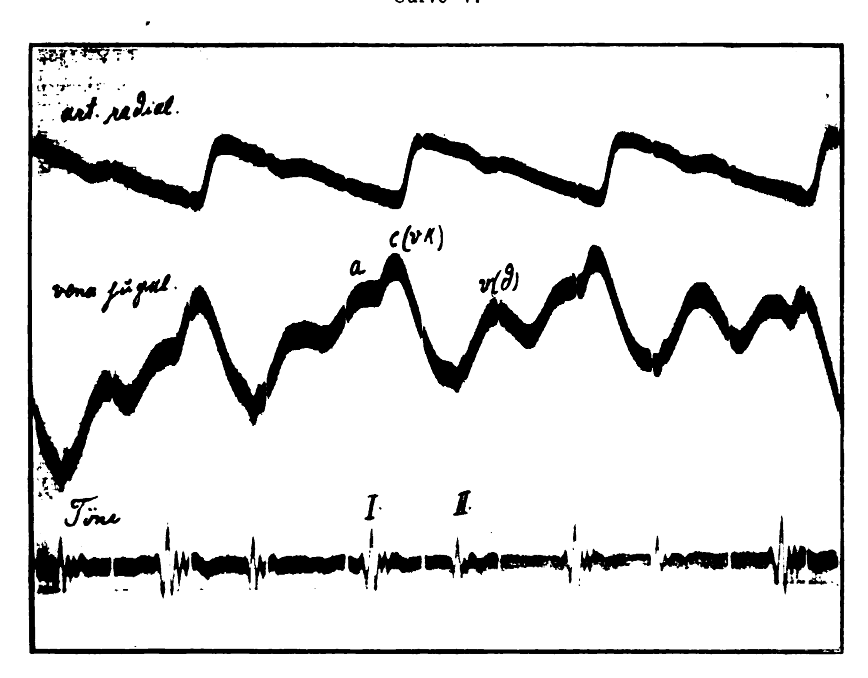
Curve III.



Curve IV.



Curve V.



Der Vergleich mit den Herztoncurven zeigt nun Beziehungen des Venenpulses zur Herzthätigkeit, die zum Theil das bestätigen, was man auch schon vom Venenpuls annahm.

In den Herztoncurven sind zunächst die Töne als I. und II. Ton ohne weiteres zu lesen. Den Anhaltspunkt hierfür ergiebt einerseits die Pause, die in der Curve als das längere schwingungsfreie Intervall zu erkennen ist. Andererseits lässt sich die Lage der Töne durch den Vergleich mit dem gleichzeitig photographirten Radialispuls feststellen.

Die vor dem I. Ton befindliche Erhebung des normalen Venenpulses kann nur die a-Welle sein. Sie muss, wie aus den Curven ersichtlich, in diejenige Phase der Herzthätigkeit fallen, die dem Beginn des I. Tons direct vorangeht, nämlich in die Phase der Präsystole oder Vorhofsystole.

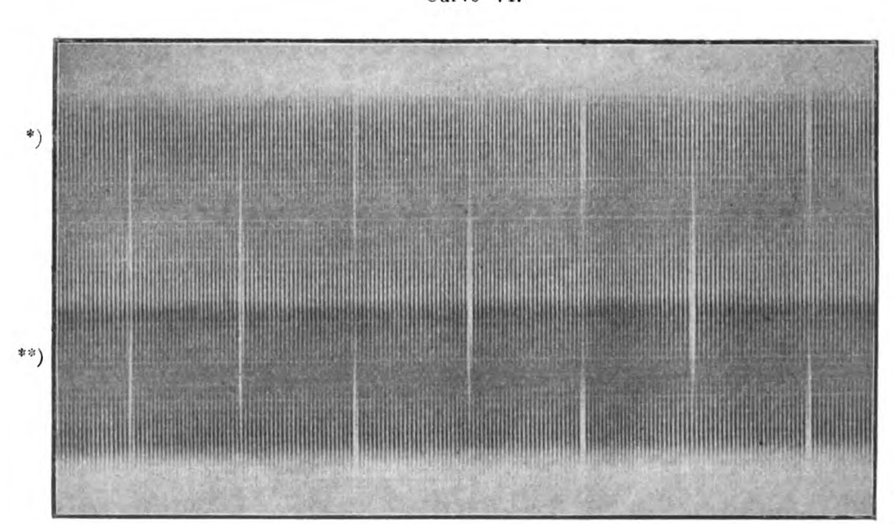
Es folgt dann eine Welle, welche hinter dem Beginn des I. Tons ansteigt, aber noch in den Bereich dieses Tons fällt, also der Systole angehört. Es ist diese Welle identisch mit der c-Welle Mackenzie's oder der v-k Welle nach Hering. Die Lage des Fusspunktes dieser Welle zum I. Ton bestätigt das, was man hinsichtlich des Ursprunges der Welle annimmt, nämlich ihre Entstehung mit dem Schluss der Tricuspidalklappe. Denn der Schluss der Atrioventricularklappen muss hinter der Anspannungszeit dieser Klappen also auf den I. Ton bezogen, hinter dem Beginn dieses Tones aber noch in den Bereich desselben fallen, da der Klappenschluss ein miterzeugendes Moment des systolischen Tons darstellt. Manchmal markirt sich der Moment des Klappenschlusses als kleine Erschütterungszacke am Fusspunkt der v-k-Welle z. B. in Curve I.



Die dritte Welle des Venenpulses Mackenzie's v-Welle steigt kurz nach dem Beginn des II. Tons an mit einer constanten zeitlichen Verzögerung, die etwa $^1/_{24}$ Sekunde beträgt. Sie fällt dabei noch in den Bereich des II. Tons. Das auffallende Zusammentreffen des II. Herztons mit dem Beginn dieser v-Welle legt die Vermuthung nahe, dass dasselbe Moment, welches den II. Ton erzeugt, nämlich der Schluss der Semilunarklappen, auch mit dieser Welle zu tun hat. Die Entscheidung dieser Frage muss indessen noch weiteren Forschungen vorbehalten bleiben. Am Fusspunkte der dritten Stelle markirt sich fast immer der Semilunarklappenschluss in Form einer kleinen Zacke. Besonders deutlich zeigt das Kurve V.

Was die rein zeitlichen Verhältnisse angeht, so bestätigt der Vergleich meiner Curven das, was schon Landois in seinem Lehrbuch der

Curve VI.



*) Directe Schwingungen. **) Uebertragene Schwingungen.

Physiologie ausspricht (Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 1896, S. 188): „dass nämlich der Venenpuls die Einzelheiten der Herzbewegung in sich ausgeprägt trägt“. Der normale Venenpuls spiegelt mit seinen drei Hauptwellen die drei Phasen der Herzthätigkeit wieder.

Aus diesem Grunde habe ich auch auf dem diesjährigen Congress für innere Medicin vorgeschlagen, die drei Wellen des normalen Venenpulses nach den Phasen der Herzthätigkeit, mit denen sie zeitlich zusammenfallen, zu bezeichnen. Die die Vorhofthätigkeit ausdrückende a-Welle würde dann als präsystolische Welle zu bezeichnen sein. Der c- bezw. v-k-Welle käme danach die Bezeichnung systolische Welle zu und der im Beginn der Diastole entstehenden v-Welle der Name diastolische Welle. Diese Bezeichnungen finden ihre Berechtigung in dem Umstande, dass sie sich direct an die Benennung der drei Abschnitte der Herzbewegung anlehnen, welche sie zeitlich repräsentiren. Sie tragen daher den physiologischen Verhältnissen Rechnung. Sie vereinfachen die

Nomenclatur und tragen zur Uebersichtlichkeit bei, angesichts der zahlreichen und verschiedenen Bezeichnungen, die den Wellen des Venenpulses im Laufe der Zeit beigelegt sind.

Ueber die Methodik der gleichzeitigen Aufnahme der Herztöne mit Arterien- und Venenpuls ist folgendes zu sagen. Während der Venenpuls mit Hülfe directer Photographie gewonnen wird, eine Latenz also nicht in Betracht kommt, erfolgt die Uebertragung des Arterienpulses und der Herztöne durch Lufttransmission auf feinste Gummimembranen, die ein in besonderer Weise angeordnetes Spiegelchen in Bewegung setzen. (Das Nähere wird bei Veröffentlichung des Herztonapparates beschrieben werden.) Die Uebertragung erfolgt ohne Latenz, wie aus der beigefügten Stimmgabelcurve einer Stimmgabel von 100 Schwingungen in der Secunde hervorgeht (siehe Curve VI). In dieser Curve sind sowohl die directen Stimmgabelschwingungen mit Hülfe eines der einen Stimmgabelschenkel aufgeklebten Spiegelchens photographiet worden, als auch die von der andern Stimmgabelschenkel auf den Herztonapparat übertragenen Schwingungen. Die Aufnahmen wurden gleichzeitig übereinander gemacht. Die Curve VI zeigt, dass die übertragenen Schwingungen mit den directen Schwingungen der Stimmgabel zeitlich genau übereinstimmen. Die Zacken der Stimmgabelschwingungen beider Aufnahmen fallen genau zusammen.

Der Arterienpuls wurde ebenfalls mit dem Herztonapparat registrirt. Die Curven der gleichzeitigen Herzton-, Arterienpuls- und Venenpulsaufnahmen können also direct ohne Umrechnung gelesen werden.

XXXII.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik in Berlin.

Erkältung als Krankheitsursache.

Von

Dr. **F. Meyer-Lierheim**, Volontär-Assistent und Dr. **Wolfgang Siegel**, Arzt in Bad Reichenhall.

In einem Anhang zur 2. Auflage seines Buches: „Erkältung als Krankheitsursache" bespricht Chodounsky die Versuche des einen von uns [Siegel[1])], durch welche die Möglichkeit der Entstehung einer Nephritis durch Erkältung sicher gestellt wurde. Siegel hatte lediglich jene Versuche als ausschlaggebend angesehen, die mit eisgekühltem Wasser angestellt wurden, und die anderen, in denen durch Einwirkung von Eis theils direct auf eine blossgelegte Niere, theils indirect auf eine Nierengegend schwere entzündliche Erscheinungen in beiden Organen hervorgerufen wurden, selbst als nicht entscheidend erklärt. Wenn vorher Winternitz, auf den Chodounsky sich beruft, bei Abkühlung der Rückenhaut seiner nephropexirten Hunde (die Nieren waren entkapselt) keine pathologischen Veränderungen feststellen konnte, so entzieht sich die Ursache hierfür unserer Beurtheilung, da wir nicht wissen, wie weit Winternitz seine Thiere nach der Abkühlung in ihrer Bewegungsfreiheit gehindert hat. Denn für das Entstehen einer Erkrankung unter dem begünstigenden oder auslösenden Einfluss der Kälteeinwirkung scheint uns das Maass der körperlichen Thätigkeit und Bewegung von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Bemerkt sei hierbei, dass wir, wenn wir hier von Erkältungskrankheit sprechen, nur an die Erkältungsnephritis denken. Die Bedeutung der Körperbewegung beruht in ihrer Einwirkung auf die Blutcirculation und zwar in dem durch sie bedingten Ausgleich der durch das Kältemedium gesetzten Circulationsstörung, welch letztere wir als Ursache der Nierenschädigung ansehen müssen.

Lindemann[2]), den Chodounsky gleichfalls citirt, hat 10 nephropexirte Hunde zwei Jahre frei auf dem Hof gehalten und niemals Albumen gesehen. Nach unserer Auffassung ist es gleichgiltig, ob die Niere unverändert in situ bleibt oder ob sie entkapselt oder unter die Haut genäht wird. Wichtig ist das Kältemedium — nasse Kälte —

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 5. H. 2.

2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Suppl. 1908.



und das womöglich völlige Unterlassen jeder Bewegung und Thätigkeit während und unmittelbar nach der Kälteeinwirkung.

Polak[1]) hat auf Veranlassung von Chodounsky nach dem Vorgange Siegel's bei Hunden die Hinterfüsse im kalten Bade abgekühlt und ist zu negativen Resultaten gekommen. In Chodounsky's eingangs citirtem Buch, Seite 195, heisst es bei Besprechung der Polakschen Versuche: „— wonach die Thiere im temperirten Stall gehalten wurden, also ganz wie es Siegel that". Dieser Passus scheint uns zu besagen, dass man die Thiere nicht in kleine Einzelkäfige gebracht hat, in denen die Bewegungsfreiheit so weit als äusserst möglich eingeschränkt ist, sondern im temperirten Stall herumlaufen liess. Aber gerade auf diesem Moment ruht der Schwerpunkt, wie ja auch die klinisch beobachteten Fälle von Erkältungsnephritis stets solche Leute betrafen, welche in länger dauerndem Ruhezustand der kalten Nässe ausgesetzt waren.

Chodounsky und Polak versuchen die verschiedenen Resultate dadurch zu erklären, dass sie sagen, ihre Versuchsthiere hätten beim Experiment auf allen Vieren gestanden, während die Siegel's an den Vorderbeinen aufrecht gehalten wurden. Die durch diese Aufrechthaltung bedingte Lordose habe möglicher Weise die schweren Nierenveränderungen veranlasst. Diese Annahme suchten sie durch das Thierexperiment zu stützen, indem sie Hunde theils einfach aufrecht, theils in stärkerer Lordose hielten. Sie fanden dabei wiederholt Albuminurie, die aber bereits 2—5 Tage nach Anstellung des Versuchs wieder verschwunden war, in einem Falle 15 Tage lang beobachtet werden konnte. R. Fischel[2]) hat bei Kaninchen „durch Verbringen der Thiere in aufrechte Position und zwar unter Verhältnissen, welche eine Lordosirung der Wirbelsäule ausschliessen, Albuminurie und Nierenreizung erzielt." Kaninchen erscheinen uns aus verschiedenen Gründen zu solchen Versuchen wenig geeignet.

Mit dem Aufrechthalten der Thiere verhielt es sich bei Siegel's Versuchen folgendermaassen: er benutzte zur Abkühlung Wassereimer, die etwas höher als die Füsse der Hunde waren. Da nun die Hunde mit den Hinterbeinen im Wasser standen, mussten sie bei der eben erwähnten Beschaffenheit der Wasserbehälter an den Vorderfüssen festgehalten werden, weil diese sonst keinen Stützpunkt gehabt hätten. Von einer Lordose konnte dabei keine Rede sein, die verlängerte Rückenlinie bildete mit der Horizontalen einen Winkel von höchstens 45°.

Siegel's Versuche wurden seiner Zeit (noch vor Chodounsky) von K. Reicher aus anderen Gründen nachgemacht und laut einer mündlichen Mittheilung bestätigt. Gelegentlich seiner Adrenalinstudien machte Reicher seine Hunde durch Abkühlung nephritisch und fand bei diesen Experimenten ausser den für acute Nephritis charakteristischen Erscheinungen im Urin auch dieselbe Veränderung des Adrenalingehaltes, die er in klinischen Fällen der Abtheilung festgestellt hatte.

Im Anschluss an die Veröffentlichungen aus dem Institut Cho-

1) Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 10.

2) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1909. S. 379.



dounsky's haben wir die Versuche neuerdings nachgeprüft. Die eiweissfreien Hunde wurden zunächst 20 Minuten lang fast völlig aufrecht gehalten, dann in ihre Käfige zurückgebracht. Sie blieben eiweissfrei, wir konnten also keine Albuminurie durch Lordose hervorrufen. Sechs Tage später, während welcher Zeit der Urin stets normal blieb, wurden sie an den Hinterbeinen in Wasser von 3—4° C gekühlt; dabei wurden sie so gehalten, dass die Rückenlinie parallel zur Horizontalen verlief. Es kam zu Albuminurie, zu verschieden starkem Auftreten roter Blutzellen und vorübergehend zur Cylindrurie sowie Oligurie. Die Eiweissausscheidung wurde im Gegensatz zu den Chodounsky'schen lodorsierten Thieren von Tag zu Tag stärker. Ein Versuch war zuerst negativ ausgefallen, das Thier hatte sich unmittelbar nach der Abkühlung im Käfig sehr herumgetummelt. Als wir bei Wiederholung des Versuchs die Bewegungsfähigkeit für 2 Stunden auf ein Minimum beschränkten, traten die Erscheinungen der acuten Nephritis ein. Zum Nachweis des Albumens benutzten wir Essigsäure + Ferrocyankali.

Die mikroskopische Untersuchung der frisch entnommenen Nieren wurde im pathologischen Institut gemacht. Durchweg fanden sich Veränderungen, die man als charakteristisch für acute Nephritis ansehen muss, von trüber Schwellung, blasser Färbung der Kerne und unregelmässiger Verdickung der Kanälchen bis zu Hämorrhagien, fleckweisen hyalinen und nekrotischen Stellen sowie hyalinen Cylindern im Lumen der geraden Harnkanälchen.

In der Blase niemals ein Zeichen von Katarrh.

Somit führte die Wiederholung der Versuche zu deren Bestätigung.

Druckfehlerberichtigung.

In der H. Kronberger'schen Arbeit: „Zur Opsoninreaction: Methodisches und Beobachtungen" (Band IX, Heft 1) muss es im ersten Literaturnachweis (S. 87 u. 96) statt Bine und Linner Bine und **Lissner** heissen!

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.



An unsere Mitarbeiter und Leser.

Bei der grossen Fülle des uns zugehenden Materials haben sich die Herausgeber mit dem Verlage dahin geeinigt, dass vom nunmehr erscheinenden 10. Bande an die Hefte in kleinerem Umfange, aber kürzeren Zwischenräumen erscheinen. Wir können auf diese Weise eine schnellere Veröffentlichung, die bisher nicht durchführbar war, gewährleisten.

Im Namen der Redaction

F. Kraus.

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

NEUNTER BAND.

MIT 26 TAFELN, 2 ANLAGEN, 40 CURVEN UND 21 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1911.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

Heft 1: (Ausgegeben am 25. April 1911.)

Heft 2: (Ausgegeben am 3. August 1911.)





Heft 3: (Ausgegeben am 24. November 1911.)





XXXIII.

Aus dem physiologischen Institut zu Freiburg i. B.

Ueber die Methoden zur Beobachtung der arteriellen Blutströmung beim Menschen.

Von

Professor **J. von Kries.**

(Mit 2 Figuren im Text.)

Unter dem Namen der Tachographie habe ich vor längerer Zeit ein Verfahren beschrieben[1]), das gestattet, mit einer beträchtlichen Genauigkeit die rhythmischen Schwankungen der Stromgeschwindigkeit in der Hauptarterie einer Extremität darzustellen. Im Anschluss hieran wies ich bald danach[2]) darauf hin, dass das Verfahren auch zu einer quantitativen Auswerthung der Pulswelle herangezogen werden könne.

Unter der Pulsgrösse ist hier zunächst die Grösse der Geschwindigkeitsschwankung zu verstehen, die beim Eintreffen der Pulswelle an der betreffenden Stelle stattfindet, oder der Unterschied der unmittelbar vor dem Eintreffen der Pulswelle stattfindenden und der maximalen, dem Gipfel des Tachogramms entsprechenden Strömung.

In jüngster Zeit ist nun von O. Müller[3]) ein modificirtes tachographisches Verfahren beschrieben worden, das nach der Ansicht seines Urhebers zu weitergehenden Schlüssen auf die Kreislaufsvorgänge, insbesondere auch zu einer Beurtheilung der Schlagvolumina geeignet sein soll.

Das Verfahren besteht in der Hauptsache darin, dass auf die Fossa supraclavicularis eine passend gestaltete, unten mit einer Gummimembran verschlossene Metallkapsel aufgesetzt wird, deren Innenraum mit einer Gasflamme in Verbindung steht. Die Anschwellung der A. subclavia drängt bei jedem Pulse die Gummimembran vor, treibt etwas Luft aus der Kapsel aus und lässt die Flamme aufzucken, während beim Rückgang der Membran die Ansaugung der Luft die Flamme verkleinert. Die Bewegung der Flamme soll die Strömung in der A. subclavia zur Darstellung bringen.

1) Ueber ein neues Verfahren zur Beobachtung der Wellenbewegung des Blutes. Archiv für (Anatomie und) Physiologie. 1887. S. 254.

2) Ueber eine Methode zur quantitativen Auswerthung der Pulswelle. Berl. klin. Wochenschr. 1887. S. 589.

3) O. Müller, Beiträge zur Kreislaufsphysiologie des Menschen, besonders zur Lehre von der Blutverteilung. Sammlung klin. Vortr. N. F. Herausgegeben von Hildebrand, Müller und Winkel. Leipzig 1910.



Da, wie ich gleich vorausschicken möchte, bei diesem Verfahren m. E. von einer nicht zutreffenden Auffassung der physikalischen Verhältnisse ausgegangen wird, auch das, was hier zur Darstellung gelangt, keineswegs der zeitliche Verlauf der Strömungsgrössen ist, so scheint es mir geboten, die betreffenden Verhältnisse mit einigen Bemerkungen zu beleuchten, um so mehr als, wie sich zeigen wird, damit auch die Schlüsse auf den vornehmlich interessirenden Werth, das Schlagvolumen, sich als nicht stichhaltig erweisen.

Den Ausgangspunkt der Müller'schen Ueberlegungen bildet die Thatsache, dass bei der von mir angegebenen Methode die Strömungen in einer mehr oder weniger weit peripher gelegenen Arterie zur Darstellung kommen, wodurch ein Schluss auf die mehr centralwärts gelegenen und somit auch auf die ganze Herzthätigkeit erschwert oder unangängig gemacht werde. In dieser Beziehung möchte ich zunächst folgendes bemerken[1]): Ein Schluss von der peripheren Pulserscheinung auf die dem Herzen nahe gelegenen ganz grossen Gefässe würde in der That nur dann in ganz einfacher Weise zulässig sein, wenn die Welle sich in unveränderter, namentlich durch keine Reflexionen modificirter Weise (höchstens durch Reibung allmählich geschwächt) ausbreitete. In diesem Falle könnte man annehmen, dass die peripher beobachteten Druckschwankungen hinsichtlich ihrer zeitlichen Form mit den centralen übereinstimmten[2]). Aus bekannten Erfahrungen folgt nun, dass dies jedenfalls nicht streng der Fall ist. Es braucht hier nur daran erinnert zu werden, dass der Radialpuls, ebenso die Strompulse in den Armarterien etwas unterhalb des Ellenbogens nicht unerhebliche Veränderungen durch die Haltung des Armes (gehoben oder gesenkt) erfahren können, also durch Umstände von örtlicher Bedeutung, die den Aortenpuls jedenfalls nicht zu modificiren vermögen. Nun ist allerdings wahrscheinlich, dass diese Umstände um so stärker ins Gewicht fallen werden je weiter peripher das betreffende Arterienstück gelegen ist. Ob sie für die Brachialarterie im oberen Drittel des Oberarms (an der sich tachographische Aufnahmen der ursprünglichen Art noch gut erhalten lassen) noch sehr von Bedeutung sind, ist fraglich, und noch mehr wohl, ob zwischen diesen und der Subclavia hier noch ein grosser Unterschied besteht.

1) Ich gehe auf diesen Punkt hier noch mit einigen Worten ein, da die Bemerkungen Müller's das worauf es hier ankommt, wohl kaum mit genügender Deutlichkeit erkennen lassen. Müller verweist hier auf gewisse bei Kraus (Deutsche med. Wochenschr., 1905, No. 1) angeführte Betrachtungen von Marey. Allein soweit die dortige Formulirung erkennen lässt (eine bestimmte Stelle der Marey'schen Arbeiten ist nicht citirt) beziehen sich diese Aufstellungen auf die nach Maassgabe des Widerstandes bestehenden Beziehungen zwischen Druck und Strömung. Diese aber betreffen die mittleren Werthe beider, haben also mit den hier interessirenden, der Wellenbewegung eigenthümlichen Verhältnissen ihrer periodischen Schwankungen, somit auch den Beziehungen von Sphygmogramm und Tachogramm garnichts zu tun.

2) Dabei würden dann die Strömungen in jeder Arterie zu den Druckpulsen in einem bestimmten, für dieselbe Arterie annähernd festen, für die verschiedenen Arterien jedoch verschiedenen Verhältniss stehen.



Immerhin würde es im Hinblick auf diese Verhältnisse unstreitig ein Vorteil sein, wenn wir in die Lage gesetzt würden, die Strömungen an einer grösseren Arterie, also in geringerer Entfernung vom Herzen mit einer ähnlichen Genauigkeit darzustellen, wie dies für die Extremitätenarterien möglich ist. Dies nun ist, wie erwähnt, die Absicht des Müller-schen Verfahrens und es wird zunächst zu prüfen sein, ob dieser Zweck durch das angegebene Verfahren erreicht wird.

Es ist, um dies klar zu legen, unerlässlich, zunächst die physikalischen Verhältnisse der Tachographie in der ursprünglich von mir beschriebenen Form in Erinnerung zu rufen. Bei dieser ist bekanntlich ein Stück einer Extremität in einen Cylinder aus festen Wänden eingeschlossen. Der Innenraum dieses Cylinders steht ausserdem mit dem Raume in Verbindung, aus dem eine Gasflamme ihre Gaszuströmung erhält. Der Puls bedingt ein rhythmisches Aufzucken und Herabsinken der Flamme. Der uns interessirende psysikalische Zusammenhang der Vorgänge ist hier nun der folgende:

1. Die Höhe der Gasflamme, davon muss zunächst ausgegangen werden, entspricht der jeweiligen Ausströmungsgeschwindigkeit des Gases, und stellt sich auch, wenn diese wechselt, mit relativ grosser Promptheit auf ihren augenblicklichen Werth ein.
2. Die Ausströmungsgeschwindigkeit des Gases ferner bestimmt sich in ihrem Durchschnittswerth durch die Verhältnisse der Gaszuleitung. Zu diesem mittleren Betrag aber kommen diejenigen hinzu, die durch das wechselnde Volumen des Extremitätenstückes bedingt werden, so zwar, dass, wenn dieses zunimmt, Luft aus dem Cylinder ausgetrieben und die Gasströmung vermehrt, wenn es abnimmt, Gas in den Cylinder zurückgesaugt und die Gasausströmung vermindert wird.
3. Die Volumina des betreffenden Extremitätenstückes endlich bestimmen sich durch das Verhältniss der (wechselnden) arteriellen Einströmung und des (constanten) venösen Abflusses, und zwar so, dass die Geschwindigkeit, mit der das Volumen zu- oder abnimmt, der Differenz der arteriellen und venösen Strömung proportional gesetzt werden kann.

Hieraus resultirt schliesslich, dass der (positive oder negative) Werth, um den die jeweilige Flammenhöhe über oder unter der mittleren liegt, demjenigen Betrage proportional ist, um den im gleichen Zeitpunkt die arterielle Strömung über ihrem mittleren Werthe (oder der diesem Mittelwerthe gleichen venösen Strömung) liegt. Und so giebt denn eine registrirende Darstellung der Flammenhöhen ohne weiteres ein den üblichen graphischen Darstellungen entsprechendes Bild von dem zeitlichen Verlauf der arteriellen Strömungen.

Damit also jede Flammenhöhe einer bestimmten Strömungsgeschwindigkeit entspricht, und die rhythmischen Wechsel der Flammenhöhe ein Tachogramm (d. h. eine Darstellung der rhythmisch wechselnden Strömungsgeschwindigkeit) geben, ist es nicht nur erforderlich, dass ein wechselndes Volumen, ein An- und Abschwellen in der bestimmten, der Methode



eigenthümlichen Weise auf die Flamme einwirkt, sondern es ist vor Allem auch erforderlich, dass das Volumen des betreffenden Organs sich in einer ganz bestimmten Weise durch die Strömungsverhältnisse bestimmt: es muss das Blut in einem rhythmisch wechselnden Strome ein-, dagegen in einer constanten Strömung ausfliessen. Diese Bedingung ist nun, wie man sieht, für die Extremitäten erfüllt, da die Strömung in ihren Venen in der That constant ist, oder wenigstens (worauf es hier allein ankommt) keine mit dem Herzschlage zusammenfallende Periode besitzt.

Was andere tachographische Verfahrungsweisen anlangt, so sei hier daran erinnert, dass schon Fick[1]) versucht hat, aus einer zunächst die Volumschwankungen eines Extremitätenstückes darstellenden Curve durch Rechnung den Verlauf der arteriellen Strömungen abzuleiten. Mit sehr verfeinerter Technik (photographische Aufzeichnung der Bewegung einer Seifenlamelle) hat später Garten[2]) dieses Verfahren wieder aufgenommen.

Neuerdings hat Frank[3]) das von mir beschriebene Verfahren abgeändert, indem er die Gasflamme durch eine andere Einrichtung ersetzt, die gleich dieser die Differentialquotienten des Volumens nach der Zeit, somit die arteriellen Strömungen direct zu registriren gestattet. Diese verschiedenen Methoden hinsichtlich ihrer Genauigkeit oder sonstiger Vorzüge mit einander zu vergleichen, ist hier um so weniger erforderlich, als sowohl Garten wie Frank die gute Uebereinstimmung ihrer Ergebnisse mit den Flammentachogrammen hervorheben.

Wichtig ist dagegen, dass in alle diese Verfahrungsweisen die Volumänderungen eines in eine feste Kapsel eingeschlossenen Extremitätenstückes massgebend eingehen. Ueberall beruht die Möglichkeit (sei es direct, sei es indirect) tachographische Curven zu erhalten, auf den besonderen Beziehungen, die zufolge des constanten venösen Abflusses zwischen der arteriellen Einströmung und diesem Volumen bestehen[4]).

Dagegen sieht man ohne Weiteres, dass bei dem Müller'schen Verfahren für die Arteria subclavia gänzlich andere Verhältnisse bestehen. Die wechselnde Ausdehnung der Subclavia wirkt allerdings in ähnlicher Weise auf die Flamme, wie bei dem tachographischen Verfahren das wechselnde Volumen des Arms. Die Ausdehnung der Arterie aber bestimmt sich ganz und gar nicht in ähnlicher Weise durch die Strömungsgeschwindigkeiten. Vielmehr bestehen ja sowohl im oberen wie im unteren Querschnitt des beobachteten Stückes, in der Ein- und der Ausströmungsöffnung, ganz ähnliche rhythmische Schwankungen der Strömung. Wir werden daher fragen müssen, was hier (bei dem Müller'schen Verfahren an der Subclavia) eigentlich erhalten wird.

---

1) Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium Zürich, 1869, und Verhandlungen der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg, 1886.

2) Pflüger's Archiv. Bd. 104. S. 351. 1904.

3) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 50. S. 303. 1907.

4) Diese Beziehungen sind denn auch sowohl von Frank wie von Garten in völliger Uebereinstimmung mit dem von Fick und mir Dargelegten auseinandergesetzt worden. Es handelt sich hier also um Verhältnisse, die in der physiologischen Litteratur als geläufig und allgemein anerkannt gelten können.

Es ist nicht schwierig, dies anzugeben. Bei der geringen Länge des Arterienstückes, das überhaupt in Betracht kommt, können wir von der Annahme als einer annähernd zutreffenden ausgehen, dass seine An- und Abschwellung in seiner ganzen Länge gleichzeitig erfolgt. Unter dieser Voraussetzung zeigt uns die Ausdehnung den jeweils an der betreffenden Stelle vorhandenen Druck an, ganz ebenso, wie uns dies für die gewöhnliche Pulsbeobachtung und als die Grundlage der sphygmographischen Technik geläufig ist. Setzen wir nun auf die Arterie nicht einen Sphygmographen, sondern eine mit einer Gasflamme verbundene Kapsel auf, so wird das Gas schneller ausströmen (die Flamme sich auf eine grössere als die Mittelhöhe einstellen), wenn die Ausdehnung der Arterie, d. h. also der Druck, zunimmt. Dagegen muss das Gas langsamer ausströmen (die Flamme sich also unter Mittelhöhe einstellen), wenn die Ausdehnung der Arterie oder der Druck abnimmt. Beides wird in um so höherem Betrage der Fall sein, je rapider die Aenderungen des Druckes erfolgen. Was wir erhalten, ist also nichts anderes als eine differenzirte Druckcurve, eine Curve, deren Ordinatenhöhen der jeweiligen Steilheit der Druck-Zu- oder -Abnahme, dem Differentialquotienten $\frac{dp}{dt}$ entsprechen. Uebrigens stimmt das Müller'sche Verfahren im Wesentlichen durchaus überein mit demjenigen, das für periphere Arterien schon vor langer Zeit von Landois[1]) und Klemensiewicz[2]) bei ihren Gas-Sphygmoskopen benutzt wurde. Und dass die hiermit zu erhaltenden Curven die soeben dargelegte Bedeutung besitzen, differenzirte Druckcurven sind, habe ich auch schon in meiner ersten Mittheilung über die Tachographie auseinandergesetzt[3]).

Von besonderer Wichtigkeit ist ja nun die Frage, welche weiteren Schlüsse in Bezug auf die Kreislaufsverhältnisse aus Curven der hier in Rede stehenden Art resp. aus den an ihnen zu bemerkenden Unterschieden und Aenderungen gezogen werden dürfen. Aus selbstverständlichen Gründen ist es vor Allem immer das Schlagvolumen, dessen Ermittelung als wichtigste Aufgabe erscheint, und es wird sich daher fragen, ob die differenzirten Druckcurven geeignet sind, uns von der Grösse oder den Aenderungen des Schlagvolumens ein zutreffendes Bild zu geben. Die Annahme, dass sich dies so verhalte, ist ohne Zweifel der Hauptgrund, der zu der Ausbildung und Anwendung des Verfahrens geführt hat[4]). Offenbar kann nun aber dieser Annahme im Hinblick auf die thatsächlich bestehenden physikalischen Verhältnisse in keiner Weise zugestimmt werden.

Nehmen wir an, die Einströmung des Blutes in die Aorta geschehe mit einer Geschwindigkeit, die durch die ausgezogene Curve

---

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1870.

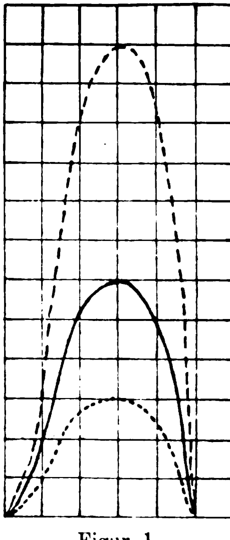
2) Untersuchungen aus dem Institut f. Physiologie u. Histologie zu Graz. 1873.

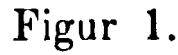
3) Archiv f. Physiol. 1887. S. 281.

4) Die centrale Tachographie, sagt Müller, ist also eine Methode, die wohl im Stande ist uns über eintretende Aenderungen des Schlagvolumens zu unterrichten (a. a. O., S. 7 [647]).

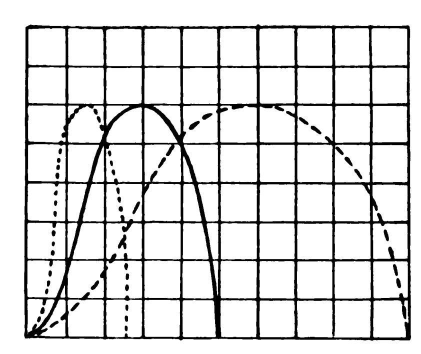
der Figur 1 dargestellt wird[1]). Das Schlagvolumen wird alsdann dem Flächeninhalt der oben durch jene Curve, unten durch die Null-Linie begrenzten Figur correspondiren.

Denken wir uns nun, um zunächst einen ganz einfachen und übersehbaren Fall ins Auge zu fassen, ohne sonstige Aenderung der zeitlichen Verhältnisse die Stärke der Strömung für jeden Augenblick auf das Doppelte vermehrt oder auf die Hälfte vermindert, so dass der Vorgang nunmehr statt durch die ausgezogene durch die unterbrochene resp. die punktirte Curve in Figur 1 dargestellt würde. In diesem Falle lägen nun in der That die Verhältnisse ganz einfach. Es würden sowohl die Pulsgrössen (d. h. die ganzen Beträge der Druck- und der Geschwindigkeits-Schwankung) als auch die Schlagvolumina, und endlich auch die Steilheiten der Druck- oder Geschwindigkeits-Schwankungen (die Werthe $\frac{dp}{dt}$) für





Figur 1.



Figur 2.

jeden Zeitpunkt, und somit endlich auch die maximalen Werthe dieser Differentialquotienten (also die Gipfelhöhen einer differenzirten Druckcurve) sich alle im gleichen Verhältniss ändern, das eine Mal verdoppeln, das andere Mal auf die Hälfte des ursprünglichen Betrages vermindern. Wenn wir also aus den Aenderungen irgend eines dieser Werthe auf eine übereinstimmende Aenderung irgend eines anderen schliessen, so würden wir damit das Richtige treffen. Aber wir haben es hier mit einem besonders ausgezeichneten Fall zu thun; und es ist leicht, diesem einen anderen gegenüberzustellen, für den die Dinge ganz anders liegen. Nehmen wir an, es änderten sich die Vorgänge derart, dass die ganze zeitliche Dauer das eine Mal verdoppelt, das andere Mal auf die Hälfte

1) Die Curve beansprucht selbstverständlich nicht diese Einströmung in einer den thatsächlichen Verhältnissen genau entsprechenden Weise darzustellen. Es genügt hier von einer beliebig fingirten Art der Einströmung auszugehen.

reduzirt würde; jeder Werth der Stromstärke würde demnach doppelt bezw. halb so lange gegeben sein, und zu einer Zeit stattfinden, die doppelt bezw. halb so lange nach dem Beginn der systolischen Einströmung liegt. Unter diesen Umständen würde die ausgezogene Linie der Figur 2 (die nämliche, die im erstbetrachteten Falle zum Ausgang diente) in die unterbrochene resp. die punktirte Curve der Figur 2 übergehen. In diesem Falle nun würden die Pulsgrössen, d. h. die maximalen Schwankungen der Stromgeschwindigkeit (ebenso auch die ganzen Druckschwankungen) etwa von gleichem Betrage bleiben. Dagegen würde das Schlagvolumen sich verdoppeln resp. auf die Hälfte vermindern, eben weil diese Strömungen während doppelt resp. halb so langer Zeit stattfinden würden. Die Steilheiten der Stromschwankungen, und somit auch die Gipfelhöhen einer differenzirten Druckcurve endlich würden sich gerade im entgegengesetzten Sinne wie die Schlagvolumina ändern. Sie würden wegen der zeitlichen Auseinanderziehung des Vorganges im ersteren Falle halbirt sein (wo die Schlagvolumina auf das Doppelte gestiegen sind), im letzteren dagegen wegen der zeitlichen Zusammendrängung verdoppelt erscheinen, während die Schlagvolumina auf die Hälfte gesunken sind. In einem Falle dieser Art würden wir also gröblich getäuscht werden, wenn wir aus Aenderungen in den differenzirten Druckcurven auf quantitativ gleiche, ja überhaupt nur auf gleichsinnige Aenderungen der Schlagvolumina schliessen wollten.

Nun haben wir die ganze Frage zunächst rein theoretisch ins Auge gefasst; und es wird daher noch zu erwägen sein, wie weit die hier berührten Bedenken praktisch ins Gewicht fallen mögen. Hier ist ja nun zunächst ersichtlich, dass der vorhin an erster Stelle betrachtete Fall, reine Aenderungen in der Stärke der Herzthätigkeit bei gleichbleibenden zeitlichen Verhältnissen, jedenfalls nur selten rein verwirklicht sein dürfte. Weit häufiger jedenfalls werden die Besonderheiten des zweiten Falles, wenn auch nicht rein gegeben sein, doch mit ins Spiel kommen. Vor Allem wird dies meistens der Fall sein, wenn die zu vergleichenden Fälle sich auch bezüglich der Frequenz des Herzschlages unterscheiden. Denn wir wissen, dass mit dieser sich auch die Dauer der Systole, somit die zeitlichen Verhältnisse der Einströmung in die Aorta sehr erheblich ändern können. Und zwar ist dies bekannt für die wichtigsten Anlässe, durch die die Herzfrequenz über ihren Normalwerth gesteigert wird, die Temperaturerhöhung und die Erregung der accelerirenden Nerven, welchem letzteren Falle auch die Antreibung des Herzens durch Muskelanstrengung zuzurechnen ist. Dass durch Muskelanstrengung eine Erhöhung des Schlagvolumens eintritt, kann z. B. aus den von Müller (a. a. O. S. 7) mitgeteilten und in diesem Sinne verwertheten Photogrammen nicht gefolgert werden, da, wie zu erwarten und auch in den Figuren zu erkennen, zugleich eine sehr beträchtliche Steigerung der Frequenz stattgefunden hat. Vielmehr wird nur zu schliessen sein, dass eine Aenderung stattgefunden hat, ähnlich dem Uebergange der ausgezogenen in die punktirte Curve in Figur 2. Schon ob die pulsatorischen Schwankungen der Strömung und des Druckes grösser geworden sind, ist mindestens fraglich und die



Folgerung, dass das Schlagvolumen eine Vermehrung erfahren habe, ist völlig ungerechtfertigt[1]).

Im Hinblick auf den besonderen Werth, der (sehr begreiflicher Weise) auf die Ermittelung des Schlagvolumens gelegt wird, möchte ich schliesslich noch mit einigen Worten auf die Frage eingehen, ob die tachographischen oder die in dem Müller'schen Verfahren erhaltenen Curven etwa durch irgend eine andere Betrachtungs- oder Messungsweise einen Schluss auf die Schlagvolumina gestatten. Man könnte zunächst meinen, dass dies für die tachographischen Curven der Fall sein werde, da ja, wie vorhin schon berührt, der Integralwerth oder Flächeninhalt derselben in der That die Menge, des durch eine Arterie strömenden Blutes angeben würde. Dieser Umstand ist jedoch aus dem Grunde nicht verwertbar, weil uns in den tachographischen Curven die Lage der Null-Linie nicht bekannt ist. Freilich könnte man von der Annahme ausgehen, dass gegen Ende der Pulsperiode die Strömung in den grossen Arterien annähernd gleich Null sein wird, und demgemäss die Null-Linie auf diese Höhe des Tachogramms zu legen. Allein diese Annahme kann doch aus manchen hier nicht genauer zu verfolgenden Gründen durchaus nicht als sicher gelten. Auch lehrt die Betrachtung der Tachogramme, dass diese keineswegs immer im Schlusstheil der Pulsperiode als horizontale Linie verlaufen, sondern meist auch in diesem noch kleine Oszillationen wahrnehmbar sind. Endlich muss beachtet werden, dass ein geringer Irrthum in Bezug auf die Lage der Null-Linie uns zu grossen Täuschungen über die Integralwerthe der Tachogramme führen würde, da wir ihm zufolge die Strömung während der ganzen Pulsperiode um einen gewissen Betrag zu hoch oder zu niedrig veranschlagen würden. Verhältnissmässig sicher werden wir daher, glaube ich, nur aus Höhenänderungen der Tachogramme, die ohne Aenderung der Frequenz auftreten, auf parallel gehende Aenderungen des Schlagvolumens schliessen dürfen. Ich habe aus diesem Grunde schon in meiner Mittheilung über die quantitative Auswerthung des Pulses betont, dass wir durch die Tachogramme einen zuverlässigen Aufschluss über die Pulsgrösse in einem bestimmten Sinne erhalten, dass dagegen aus ihnen auf die Schlagvolumina nur mit grosser Vorsicht geschlossen werden darf.

Die differenzirten Druckcurven aber, die nach dem Müller'schen Verfahren erhalten werden, sind in dieser Richtung noch weit weniger zu verwerthen. Sollte aus ihnen ein Schluss auf die Schlagvolumina mit richtiger Auffassung dessen, was zunächst bestimmt wird, und mit klarer Auseinanderhaltung der verschiedenen in Betracht kommenden Werthe gezogen werden, so könnte nur von den nach der Zeit genommenen Differenzialquotienten des Drucks, die das Photogramm thatsächlich darstellt, auf die Druckwerthe selbst, von diesen auf die Strömungen, von diesen auf die Schlagvolumina geschlossen werden.

1) Es scheint mir wichtig diesen Punkt hier zu betonen, weil bekanntlich die Frage, ob mit steigender Frequenz die Schlagvolumina sich ändern, eine viel umstrittene, und überaus bedeutungsvolle ist. Dass bei steigender Herzfrequenz eine Vermehrung des Schlagvolumens stattgefunden habe, kann aus den hier vorliegenden Beobachtungen jedenfalls nicht geschlossen werden.



Von diesen Schritten würde schon der erste sehr unsicher sein. Er würde eine Integrirung der zunächst erhaltenen Curven erfordern; eine solche Verwerthung ist aber schon wegen der beschränkten Genauigkeit jedes Registrirungsverfahrens sehr misslich. Auch würde hier gleich zu bemerken sein, dass die Anwendung des ganzen Verfahrens vor einer directen Druckregistrirung nach sphygmographischer Methode gar keinen Vorzug besitzt (ganz ebenso wie wir keinerlei Anlass haben an der Radialarterie die directe Sphygmographie durch die Anwendung der Gas-Sphygmoskope und Umrechnung der mit diesen erhaltenen Curven zu ersetzen). Gänzlich unsicher wäre aber der zweite Schritt. Denn wir wissen ja gerade, dass Sphygmogramme und Tachogramme überall deutlich, vielfach sehr erheblich auseinanderfallen. Es wäre also durchaus unangängig eine etwa errechnete Curve des Druckverlaufs für eine Darstellung der Strömungen zu nehmen. Auch der dritte Schritt endlich, der Schluss von einer tachographischen Curve auf die Schlagvolumina würde noch der vorhin schon berührten Schwierigkeit unterliegen, dass wir die Lage der Null-Linie in der Zeichnung nicht anzugeben vermögen.

Zusammenfassend kann man den obigen Ausführungen gemäss folgendes sagen:

1. Das Müller'sche Verfahren der Beobachtung des Subclaviapulses liefert Darstellungen, die in einer gewissen Beziehung zu den Druckschwankungen in dieser Arterie stehen. Die erhaltenen Curven können als differenzirte Druckcurven bezeichnet werden; ihre Ordinatenhöhen entsprechen mit Annäherung für jeden Zeitpunkt der Geschwindigkeit der Druckänderung, dem Differenzialquotienten $\frac{dp}{dt}$.
2. Zur Darstellung des Druckverlaufes erscheint das Verfahren prinzipiell brauchbar; jedoch würde, um es in dieser Richtung zu verwerthen, eine schwierige und unsichere Umrechnung erforderlich sein. Es besitzt daher für diesen Zweck keinen Vorzug vor den üblichen sphygmographischen Methoden.
3. Die Meinung, dass das Verfahren eine Darstellung der Strömungsgeschwindigkeiten liefere, beruht auf einer Täuschung in Bezug auf die maassgebenden physikalischen Verhältnisse der Tachographie.
4. Wirkliche tachographische Curven lassen sich nur an Extremitätenarterien nach dem seiner Zeit von mir angegebenen oder auch dem neuerdings von Frank empfohlenen Verfahren erhalten.
5. Diese Curven gestatten wegen ihrer völlig fixirten Technik einen Schluss auf die Grösse des Pulses; aber nur in dem ganz bestimmten Sinne, dass hierunter die Differenz zwischen der maximalen und minimalen Stromgeschwindigkeit, die Grösse der pulsatorischen Geschwindigkeitsschwankung verstanden wird.
6. Ein Schluss aus den tachographischen Curven auf die Schlagvolumina und ihre Aenderungen erfordert grosse Vorsicht und wird im allgemeinen nur unter ganz besonderen Bedingungen angängig sein. Aus den nach dem Müller'schen Verfahren erhaltenen Curven kann ein solcher Schluss niemals gezogen werden.



XXXIV.

Aus der chirurgischen Klinik der Charité (Direktor Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Hildebrand).

Die Ausbildung eines arteriellen Collateralkreislaufs der Niere[1].

Von

Dr. **M. Katzenstein,**

Privatdocent für Chirurgie.

(Hierzu Tafel XVI—XVIII, 1 Curve und 2 Abbildungen im Text.)

Der amerikanische Chirurg Edebohls[2]) hatte bei der Decapsulation und Fixation von Wandernieren des öfteren beobachtet, dass bestimmte Symptome von Nephritis nach dieser Operation schwanden. Er nahm an, dass durch die Aenderung der Blutcirculation, die diese Operation verursachte, eine Heilung der Nephritis eingetreten sei, und es kam ihm der Gedanke, diesen Eingriff auch bei der nicht durch Wanderniere complicirten chronischen Nephritis auszuführen. In seiner ersten Arbeit konnte er über 19 Fälle berichten, von denen 9 geheilt waren. Diese Mittheilung vom Jahre 1901 veranlasste eine grössere Anzahl von Chirurgen zur Nachprüfung des vorgeschlagenen Verfahrens. Edebohls selbst berichtete 1903 über 51 operirte Fälle und rechnete hierbei 18 pCt. Dauerheilungen und 43 pCt. Besserungen aus. Das Urtheil anderer Chirurgen fiel nicht so günstig aus. So theilte Rosenstein[3]) auf dem Deutschen Chirurgencongress 1904 die Erfahrungen mit, die mit der Edebohlsschen Operation auf der Abtheilung Israel's gemacht worden waren. Von 6 Operirten ist keiner geheilt. Ein Kranker ist nach der Operation gestorben, und einer befand sich trotz der Operation schlechter. In 2 Fällen blieb der Krankheitsprocess durch die Operation unbeeinflusst, und nur zweimal konnte eine geringe Besserung festgestellt werden. Rosenstein ist der Ansicht, dass es sich in den Fällen von Edebohls nicht um Morbus Brigthii gehandelt hat. Er kommt daher zu dem Schluss:

1. „Die Decapsulation der Nieren ist bei schwerem Morbus Brightii eine gefährliche Operation. Beweis: 26 pCt. operative Mortalität.
2. Dauerheilungen sind in keinem Falle von sicherem Morbus Brightii erzielt worden.

1) Habilitationsschrift, Januar 1910 vollendet und Mai 1910 auszugsweise im Verein für innere Medicin vorgetragen, sowie 1911 auf dem Congress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie als Demonstrationsvortrag kurz mitgetheilt.

2) Edebohls, Monatsberichte für Urologie. Bd. 7. H. 2. 1902. Uebersetzung von Dr. Wilhelm Karo (Berlin).

3) Rosenstein, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 31.



3. Es sind Besserungen erzielt worden:

Objectiv in einem Falle das Fortbleiben der sonst leicht auftretenden Oedeme, dagegen keine fortschreitende Besserung der Albuminurie und Cylindrurie.

Subjectiv in einem anderen Falle das Fortbleiben von Kopfschmerzen und Flimmern vor den Augen, welches vor der Operation bestanden hatte."

Dieselben schlechten Erfahrungen machten auch andere deutsche Chirurgen, und es betheiligten sich an der Discussion auf dem Chirurgencongress 1904 Stern, Riedel, Kümmell, Franke und Zondek. Eine geradezu vernichtende Kritik übte Rovsing. (Centralbl. f. Chir. 1904 No. 17.)

Von grösster Bedeutung für die Entscheidung des Edebohls'schen Gedankens ist die Frage, ob überhaupt ein arterieller Collateralkreislauf der Niere möglich ist, und die experimentelle Untersuchung dieser Frage war zunächst zweifellos wichtiger als der Versuch, sie durch eine klinische Betrachtung zu erledigen. Denn die chronische Nierenentzündung ist ein so wechselndes Krankheitsbild, dass eine vorübergehende Besserung nicht durch die eventuelle Operation bedingt zu sein braucht.

In der That hat sich eine grosse Anzahl von Autoren mit Experimenten befasst zur Lösung der Frage: Ist ein Collateralkreislauf der Niere möglich und wie weit ist er imstande, die normale Circulation zu ersetzen? Es liegt keine Veranlassung vor, diese Arbeiten einzeln chronologisch und kritisch zu besprechen, denn das ist schon in den letzten Jahren von Gotthold Herxheimer und J. Walker Hall[1]) sowie von E. Martini[2]) in ausführlicher Weise geschehen.

Ich möchte im folgenden lediglich zur Klarheit des heutigen Standes der Frage eine Literaturübersicht geben. Aus Gründen, die ich später auseinandersetzen werde, habe ich mich bei meinen Experimenten ledtglich auf die Frage der Möglichkeit eines arteriellen Nierencollateralkreislaufs beschränkt. Es sollen daher auch im folgenden nur die Thatsachen, die sich hierauf beziehen, mitgetheilt werden.

Literaturübersicht.

Man kann zwei Gruppen von Arbeiten, die sich mit diesem Thema beschäftigen, unterscheiden. Ein Theil der Autoren führte die Experimente in Anlehnung an die Edebohls'schen Angaben aus. Es wurde die Capsula propria der betreffenden Niere exstirpirt und die Niere, deren Oberfläche eine grosse Wunde darstellte, in ihre Lage zurückgebracht, um eine Verwachsung dieser Wunde mit der Umgebung herbeizuführen und die Entstehung neuer Gefässbahnen zwischen Niere und Umgebung zu veranlassen. Das Resultat einer grossen Reihe von Untersuchungen nach dieser Richtung hin muss als negativ bezeichnet werden. Die

1) Gotthold Herxheimer und J. Walker Hall, Ueber die Entkapselung der Niere. Virch. Arch. Bd. 179.

2) E. Martini, Ueber die Möglichkeit, der Niere einen neuen oollateralen Blutzufluss zu schaffen. Arch. f. klin. Chir. Bd. 78.



meisten Autoren kommen zu dem Ergebniss, dass sich nach der Entfernung der Kapsel eine neue Kapsel bildet, die den Charakter einer Narbe hat. Sie ist dicker, zäher und ärmer an Gefässen als früher. Die einzelnen Autoren haben nur eine verschiedene Auffassung über den Grad der Schädigung, den die Decapsulation auf das Organ hat. Nur Asakura[1]) und Stursberg[2]) haben im Laufe einiger Wochen gefässreiche Verwachsungen zwischen der Niere und ihrer Umgebung gesehen. Und Asakura konnte sich von einer günstigen Beeinflussung eines entzündlichen Processes der Niere überzeugen. Alle anderen Autoren leugnen die Entstehung neuer Collateralbahnen, und es ist vor allem Zondek[3]), der darauf aufmerksam macht, dass die Decapsulation Blutungen im Innern der Niere und Epithelnekrosen im peripherischen Theil des Organs zur Folge hat. Asakura's und Stursberg's günstige Resultate dürften zum Theil darauf zurückzuführen sein, dass sie die Thiere verhältnissmässig kurze Zeit nach der Operation untersuchten. Denn Gifford[4]) hat beobachtet, dass die neugebildete Kapsel in der ersten Zeit gefässreich ist, nach 6 Monaten jedoch wieder ihre frühere Beschaffenheit erlangt hat, und dass man keine Anastomose zwischen der Kapsel und der Nierensubstanz nachweisen kann. Gerade diese Beobachtung spricht dafür, dass die neu gebildete Kapsel den Charakter einer Narbe hat, die zunächst kurz nach der Operation die Niere mit einem gefässreichen Granulationsgewebe umgiebt. Dieses verwandelt sich jedoch dann in der üblichen Weise in eine Narbe, die bekanntlich ärmer an Gefässen ist als normales Gewebe.

Im Jahre 1904 empfahl Bakes[5]) an Stelle der von Edebohls angegebenen einfachen Decapsulation die Umhüllung der decapsulirten Niere mit Netz, um so bessere Verhältnisse für die Entstehung eines neuen Collateralkreislaufs zur Niere zu gestalten. Der Vorschlag Bakes' für die Nephritis war zwar neu, die Einhüllung der Nieren jedoch mit Netz zur Bildung eines neuen Collateralkreislaufes vorher schon von Tuffier zu einem andern Zweck ausgeführt worden. Tuffier wollte auf diese Weise die Transplantation der Nieren ermöglichen, nachdem die Ernährung der Nieren unabhängig von ihren normalen Gefässen geworden war. Die Möglichkeit der Ausbildung eines Nierencollateralkreislaufes nach Netzumhüllung der decapsulirten Niere ist von Müller, Martini (l. c.), Parlavecchio, Liek (l. c.) und Flörcken[6]) experimentell studirt worden.

1) B. Asakura, Experimentelle Untersuchungen über die Decapsulatio renum. Mittheil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903. Bd. 12.

2) Stursberg, Experimentelle Untersuchungen über die zur Heilung chronischer Nephritiden von Edebohls vorgeschlagene „Nierenentcapselung". Mittheil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 12.

3) Zondek, Die chirurgische Behandlung der chronischen Nephritis nach Edebohls. Mittheil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 3.

4) Gifford, nach Liek, Experimentelles über Collateralkreislauf der Niere. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 93.

5) Bakes, Ein neues Verfahren etc. Centralbl. f. Chir. 1904. No. 14.

6) H. Flörcken, Experimenteller Beitrag zur Frage des Collateralkreislaufes der Niere. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 95.



Auch diese Untersuchungen sind mit Bezug auf die Möglichkeit der Ausbildung eines arteriellen Collateralkreislaufes negativ ausgefallen. Zwar sind alle Autoren darin einig, dass die Circulationsverhältnisse hierbei wesentlich bessere sind. Und Liek (l. c.) kommt in einer ausgezeichneten kritischen Arbeit zu dem Resultat, dass in decapsulirten, mit Netz umhüllten Nieren im allgemeinen mehr Parenchym nach der Gefässunterbindung erhalten bleibt, als bei nicht vorbehandelten Nieren. Für die Function der Niere jedoch sind die erhaltenen Theile deshalb ohne Bedeutung, weil es sich um kleine nicht untereinander im Zusammenhang stehende Bezirke eines complicirten Systems handelt. Ueberdies konnte Liek irgendwie erhebliche Collateralen in Injectionspräparaten nicht finden. Vor Allem aber hat er nachgewiesen, dass alles Nierenparenchym, das bei solchen Versuchen nach Unterbindung der Gefässe erhalten bleibt, dies nicht neugebildeten Kapselgefässen, sondern erhalten gebliebenen Hiluscollateralen verdankt. Mit Recht übt Liek an den Ergebnissen Parlavecchio's Kritik. Es ist diesem Autor scheinbar gelungen, nach Decapsulation einer Niere und Netzumhüllung, Unterbindung des gesamten Gefässstiels und Exstirpation der andern Niere einen Hund am Leben zu erhalten. Die einzelnen Operationen liegen 8 Tage auseinander, und Liek weist darauf hin, dass in dieser Zeit die neugebildeten Kapselcollateralen einen für die Function und das Leben ausreichenden Antheil nicht erhalten können. Mir selbst war es unter Bedingungen, die sonst ein positives Ergebniss hatten, selbst nach 14 tägigem Bestande des Collateralkreislaufes nicht möglich, die Niere von der Kapsel aus zu injiciren. Liek erinnert daran, dass ein positiver Versuch unter vielen negativen nichts beweist, und ich möchte darauf hinweisen, dass man auf einen einzigen Versuch sich schon deshalb nicht verlassen darf, weil bei einem solchen das Zusammentreffen mehrerer uncontrollirbarer Fehler obwalten kann. Bezüglich der Technik des in Frage stehenden Versuchs Parlavecchio's möchte ich betonen, dass die Unterbindung von Gefässen ohne Controlle des Auges nicht im geringsten sicher ist. Habe ich doch gesehen, dass die Ligatur einer Arterie selbst unter Controlle des Auges zuweilen eine partielle war, und ich erkenne seitdem — bei meinen eigenen Versuchen wenigstens — die Ligatur einer Arterie nur dann an, wenn sie doppelt angelegt werden konnte. Man bedenke, dass die Arterienwand ausserordentlich elastisch ist und selbst den gut geschlungenen Knoten des Seidenfadens bis zu einem gewissen Grade zu dehnen vermag. Ein sicheres Mittel gegen diese Fehlerquellen ist, wie gesagt, die principiell durchgeführte doppelte Ligatur der zu unterbindenden Arterien, selbstverständlich unter Controlle des Auges. Parlavecchio hat aber bei der ersten Operation eine Fadenschlinge um den Gefässstiel der Niere herumgelegt und diese Fadenschlinge 8 Tage später von der Bauchwunde aus zugeschnürt. Dass hierbei eine Ligatur der Vene stattgefunden hat, ist wahrscheinlich; ebenso unwahrscheinlich jedoch die Unterbindung der Arterie. Gleichwohl ist es interessant genug, dass es gelingt, Thiere am Leben zu erhalten, denen beide Nierenvenen unterbunden sind, wie dies Martini gelungen ist.

Immerhin ist es auch schon gelungen, die Nierenfunction nach



Venenunterbindung ohne Decapsulation und Netzumhüllung zu erhalten. Allessandri (ref. Centralbl. f. Chir., 1899, No. 26) unterband bei einem Hunde die linke Nierenvene und exstirpirte nach 3 Monaten die rechte; das Thier blieb am Leben.

Girgolaff[1]) machte im Jahre 1907 eine vorläufige Mittheilung ohne Angabe von Versuchsexperimenten. Es ist ihm danach gelungen, farbige Lösungen in die vorbehandelte Niere nach Unterbindung des Nierenstiels hineinzuspritzen. Die Injection ist anscheinend vorzugsweise in die Rinde gelangt, indessen muss man eine ausführlichere Mittheilung des Autors über diese Versuche noch abwarten.

Indessen ist es Liek, der die Versuche Girgolaff's genau wie dieser angestellt hat, nicht gelungen, ein ähnliches Resultat zu erzielen. Liek hält daher den Beweis, dass sich nach Decapsulation mit Netzumhüllung irgendwie erhebliche Anastomosen zwischen Netz und Nierengefässen neu bilden, bisher für nicht erbracht, und er leugnet nach den Ergebnissen seiner eigenen Versuche das Zustandekommen belangreicher Anastomosen überhaupt.

H. Flörcken[2]), der letzte Autor in dieser Frage, schliesst sich den kritischen Bemerkungen Liek's in allen Punkten an, und kommt auf Grund einer grösseren Anzahl von Versuchen zu folgendem Ergebniss:

„Die doppelseitige Nephrotomie mit Implantation des Netzes in einer Sitzung wird von der Katze gewöhnlich nicht vertragen; die Thiere gehen zumeist in kurzer Zeit unter urämischen Erscheinungen zu Grunde. Nach einseitiger Nephrotomie mit Implantation des Netzes in den Nierenspalt tritt eine arterielle Gefässverbindung zwischen Netz und Niere, die im Stande wäre, nach Unterbindung des Hilus vicariirend für diesen einzutreten, nicht auf."

Nach diesen negativen Versuchsergebnissen, zu deren Durchführung eine so ungeheuere Arbeitsleistung dienen musste, gehörte ein gewisser Muth dazu, der Frage der Möglichkeit der Ausbildung eines arteriellen Nierencollateralkreislaufs noch einmal näherzutreten. Ich muss gestehen, dass mir vor 2 Jahren die Gesammtliteratur nicht bekannt war, ich hatte aber glücklicherweise persönliche Erfahrungen über die Bedingungen der Entstehung des arteriellen Collateralkreislaufs im Allgemeinen und glaubte von vornherein die Gründe zu kennen, weshalb die bisherigen Experimente so geringen Erfolg gehabt hatten.

Allgemeine Bemerkungen über die experimentelle Lösung klinischer Fragen.

Seitdem die Medicin zu einer exacten Wissenschaft geworden ist, ist es üblich, Fragen, die dem Kliniker auffallen, durch das Thierexperiment zu lösen. Ich möchte diesen Theil experimenteller Untersuchungen wissenschaftlicher Fragen aus practischen Gründen trennen von den durch die

1) Girgolaff, Experimentelles zur Anastomosenerzeugung für die Niere. Centralblatt f. Chir. 1907. No. 50.

2) H. Flörcken, Experimenteller Beitrag zur Frage des Collateralkreislaufs der Niere. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 95.



Theoretiker unternommenen Untersuchungen. Denn die Untersuchungen des Theoretikers sind in ihrer Fragestellung wesentlich einfacher als die des Klinikers. Ergiebt sich doch im Allgemeinen bei ihm eine Frage aus der anderen. Ganz anders beim Kliniker. Der Kliniker, der täglich das Ulcus ventriculi sieht, oder der Chirurg, der Gallensteine operirt, wird immer wieder in einem Causalitätsdrang zu der Frage gedrängt, wodurch entstehen das Ulcus ventriculi oder die Gallensteine. Ein Symptom, das er bei all' diesen Kranken sieht, gilt ihm als wahrscheinliche Ursache der Erkrankung, und er geht nun daran, unter Benützung dieses Symptoms die Erkrankung beim Thier hervorzurufen. Der Versuch fällt negativ aus, und nun ist das benutzte Symptom nach Meinung des Autors nicht mehr die Ursache der Erkrankung, sondern nur eine zufällige Begleiterscheinung, und wir sind in der Erkenntniss der Erkrankung nicht weiter gekommen. Das beobachtete Symptom ist aber auch eine Ursache der Erkrankung, jedoch eine von vielen, und der Experimentator musste verschiedene Bedingungen, die bei der Entstehung der Erkrankung mitwirken, zusammen erfüllen, dann wäre das Experiment vielleicht positiv ausgefallen. Er hatte den Fehler gemacht, bei Anwendung einer primitiven Versuchsanordnung eine zu complicirte Fragestellung aufzuwerfen. Die experimentelle Lösung solcher complicirter klinischer Fragen hat nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn wir es verstehen, sie in Einzelfragen zu zerlegen und deren Lösung mit Rücksicht auf die Vielseitigkeit des natürlichen Verlaufes unter möglichst günstigen Bedingungen zu erzielen versuchen. Es muss demnach Regel sein, die Fragestellung so einfach wie möglich zu gestalten und die Bedingungen zu ihrer Lösung denkbarst complicirt. Diese Regel soll nicht etwa ähnlich, wie Gottsched s. Zt. ein Schema für die Poesie aufgestellt hat, um den Poeten zu ersetzen, in schematischer Weise an die Stelle des Ingeniums des Experimentators treten. Vielmehr dürfte sie lediglich die Voraussetzung für ein erfolgreiches experimentelles Arbeiten sein. Die richtige Frage an das Experiment zu stellen und die wesentlichen Bedingungen für ihre Lösung zu finden, bleibt dann immer noch der Individualität des Forschers und seinem Erfindergeist überlassen.

Es möge gestattet sein, obige Regel an einer in das einschlägige Gebiet fallenden überaus fleissigen Arbeit zu erläutern. Gotthold Herxheimer und J. Walker Hall haben sich bei ihren Experimenten folgende Fragen vorgelegt:

1. Bildet sich und wann bildet sich die Kapsel neu?
2. Treten hierbei Blutgefässe in die Nieren?
3. Wie vertragen die Thiere die Decapsulation?
4. Wie verlief die Nephritis bei decapsulirten Thieren?

Alle diese vielen Fragen werden scheinbar in einfacher Weise von den Autoren gelöst. Aber selbst wenn z. B. die Thiere die Decapsulation gut oder schlecht vertragen, so können wir nach diesem Ergebniss keinen Schluss auf den kranken Menschen ziehen. Und welchen Schluss sollte die günstige oder weniger günstige Beeinflussung einer akuten durch



Chromammonium erzeugten Nephritis auf die uns interessierende Frage haben, ob die chronische Nephritis durch einen eventuellen Collateralkreislauf zu beeinflussen ist? durch einen Collateralkreislauf, der sich anscheinend in einigen Tagen entwickeln soll, der aber in Wirklichkeit mehrere Wochen zu seiner Ausbildung braucht?

Ich meine, die Beantwortung einer Frage, ob nach der Decapsulation Blutgefässe in die Niere hineingehen, wäre schon genügend gewesen. Man möge diese Bemerkungen nicht so sehr als kritische auffassen, vielmehr war es mir darum zu thun, an einem Beispiel die allgemeinen Bemerkungen zu erläutern, die ich über das Experiment gemacht habe.

Fragestellung.

Mich interessirte bei den Experimenten, die ich vor 2 Jahren begonnen habe, wesentlich die eine Frage: Ist ein arterieller Collateralkreislauf der Niere möglich?

Diese Frage habe ich versucht, unter Erfüllung der mir nothwendig erscheinenden Bedingungen anatomisch und functionell zu beantworten. Sie interessirte mich umsomehr, als ich mich schon früher damit bebeschäftigt hatte.

Die Entstehung und das Wesen des arteriellen Collateralkreislaufs[1]).

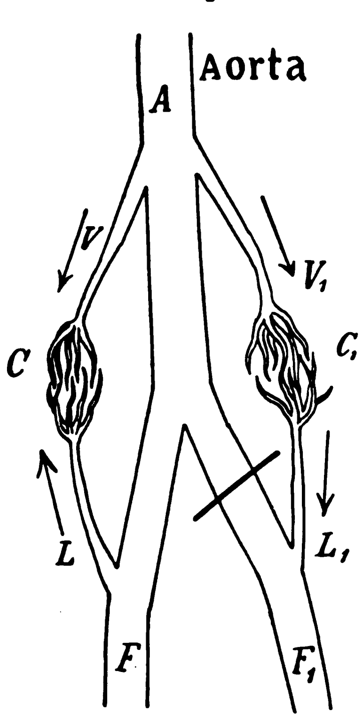
Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, ausführlich auf diese Frage einzugehen, es soll dies nur so weit geschehen, als es zum Verständniss des Folgenden nöthig ist. Wenn wir z. B. die Iliaca (s. Fig. 1) unterbinden, so kommt sofort nach der Unterbindung, wie wir bei Untersuchung der Femoralis nachweisen können, eine nennenswerthe Menge Blutes in das Bein. Im Laufe einiger Wochen steigt diese Menge, bis sie die Norm erreicht hat, und damit hat die Ausbildung des Collateralkreislaufs ihr Ende erreicht. Dieser kommt auf mechanisch-physiologischem Wege zu Stande. Nach der Unterbindung des Gefässes fällt der Blutdruck in dem von ihm versorgten Gebiet ganz bedeutend, so dass zwischen centralem und peripherisch gelegenem Gebiet eine grosse Druckdifferenz besteht. Diese Druckdifferenz ist um so grösser, ein je grösseres Gebiet ausgeschaltet ist; denn es tritt in diesem Falle eine Steigerung des Blutdrucks im centralen Gebiet auf. Die centrale Blutdrucksteigerung ist, wie ich nachweisen konnte, die Folge einer vermehrten Herzarbeit und abhängig von der durch die Unterbindung geschaffenen Vermehrung der Widerstände im Kreislauf. Wäre nun die Ausbildung des Collateralkreislaufs ein einfacher hydrodynamischer Vorgang, so hätten wir die Widerstände, die durch ihn geschaffen werden, an der Stelle der Unterbindung zu suchen. Dem ist aber nun nicht so, denn entsprechend einer etwa durch die Unterbindung geschaffenen Verkleinerung der Gesammtbahn, vermindert der Organismus auf verschiedenen Wegen auch die Flüssigkeitsmenge. Ich sehe die Erhöhung der Widerstände bei der Ausbildung des Collateralkreislaufs daher lediglich in dem Missverhältniss des Querschnitts der Collateralbahnen zu den

1) Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 77.

normalen Gefässen. Diesen Widerständen passt sich das sufficiente Herz, das eine, wie die Techniker sich ausdrücken, auf Widerstand arbeitende Maschine ist, durch Vermehrung seiner Arbeit an. So kommt es auch, dass z. B. die Unterbindung eines solchen grossen Gefässes mit gleichzeitiger Ligatur aller Collateralen, wie wir sie bei der Amputation einer Extremität ausführen, oder aber die Exstirpation einer Niere, keine dauernde Blutdrucksteigerung oder eine Herzhypertrophie hervorruft.

Nach dieser Auffassung können unmöglich die Versuche Ludwig's über die Unterbindung der Nierenarterien (bei der eine Blutdrucksteigerung ausbleibt) ein Beweis gegen die Möglichkeit der mechanischen Entstehung


Abbildung 1.



Ligatur der Iliaca: Umkehr des Blutlaufs und Entstehung von Collateralen.

der Blutdrucksteigerung und der Herzhypertrophie bei chronischer Nephritis sein. Die Ausschaltung so grosser Widerstände, wie sie der Nierenkreislauf darstellt, und wie sie bei der Unterbindung der Nierenarterie zu Stande kommt, kann unmöglich eine Blutdrucksteigerung hervorrufen, da ja Collateralen an der Niere fehlen. Wollen wir also den Zusammenhang einer Erhöhung der Widerstände im Nierenkreislauf mit der Herzhypertrophie studiren, so muss unbedingt der Kreislauf der Niere mit dem allgemeinen Kreislauf im Zusammenhang bleiben.

Ich habe diese Versuche vor einigen Jahren in der Weise ausgeführt[1]), dass ich die Nierenarterie mit einem Gummischlauch locker um-

1) Experimenteller Beitrag zur Erkenntniss der bei Nephritis auftretenden Hypertrophie des linken Herzens. Virch. Arch. 1905. Bd. 182.



schnürte. Ich sah dann in meinen Versuchen mit wenigen Ausnahmen eine Blutdrucksteigerung, die mehrere Stunden beobachtet wurde, und sofort zur Norm herabging, wenn die vollkommene Ligatur oder die Exstirpation der Niere vorgenommen wurde. In gleicher Weise fand eine Blutdrucksteigerung statt, wenn nach länger dauernder totaler Abschnürung der Nierenarterien und in Folge dessen eingetretener Thrombose der kleinen Nierengefässe, der Kreislauf wieder freigegeben wurde. Durch diese Thrombose trat eine bedeutende Widerstandserhöhung ein, die aber für das Herz erst in Frage kam, nachdem es wieder im Zusammenhang mit dem Nierenkreislauf stand. Alsdann sah ich wieder ein Ansteigen des Blutdrucks um 30 mm Quecksilber, welche Erhöhung wieder verschwand, sobald die totale Unterbindung der Nierenarterien vorgenommen wurde.

Aus diesen Versuchen geht unzweifelhaft hervor, dass wir die Herzhypertrophie bei Nephritis mechanisch-physiologisch erklären können, was jedoch nicht ausschliesst, dass auch chemische Processe hierbei mitspielen. Vor Allem aber geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Widerstandserhöhung, die wir bei einem Collateralkreislauf beobachten, in dem Missverhältniss des in den Collateralen vorhandenen Widerstandes zu dem in den normalen Bahnen befindlichen zu suchen haben. Gegen diese Auffassung, dass der Blutdruck es ist, der die Collateralen erweitert, hat Nothnagel in einer ausgezeichneten Arbeit darauf hingewiesen, dass dann alle Gefässe von gleichem Kaliber wie die Collateralen sich ausdehnen müssten. Dem ist aber nicht so.

Die Bahn AV_1L_1 (Fig. 1), die, wie gesagt, der Weiterbeförderung des Blutes einen so grossen Widerstand entgegensetzt, wird nur dann befahren, wenn die Druckdifferenz zwischen A und F_1 gross genug ist. Nach der Unterbindung der Iliaca fällt nun der Druck bei F_1 von z. B. 150 mm Hg auf 20 mm Hg. Reicht die Druckdifferenz nicht aus, so steigt bei A der Blutdruck von 150 bis auf 200 mm Hg und bleibt solange erhöht, bis die Widerstände auf dem Wege C_1 der Norm entsprechen, bezw. mit der Erweiterung der Bahn C_1 fällt allmählich im Laufe einiger Wochen der Blutdruck bei A zur Norm herab. In dieser Zeit ist der Blutdruck bei C_1 um ein Vielfaches gesteigert im Verhältniss zu C. Wäre nun C_1 eine Gummiröhre, so würde sie sich sofort entsprechend ausdehnen. C_1 ist aber ein lebendes Gebilde und passt sich der bedeutenden Steigerung des Blutdrucks durch eine nur allmählich entstehende Erweiterung ihres Lumens und Veränderung ihrer Wandung an. Nothnagel hat nämlich nachgewiesen, dass die Wandung der Collateralen einen arterienähnlichen Charakter annimmt. Diese Veränderung der Collateralen ist also ein Ausdruck für die functionelle Anpassung an gesteigerte Ansprüche, nämlich an die bedeutende Blutdrucksteigerung in den als Collateralen dienenden Gefässen.

Die directe Messung der Blutdruckerhöhung in diesen Verbindungsbahnen ist, wie leicht ersichtlich, recht schwierig; sie ist mir aber auf folgende Weise gelungen. Ich habe einem Hunde die linke Iliaca communis in Narkose doppelt unterbunden (s. Figur 1). 6 Tage später wurde die rechte und linke Femoralis hoch oben freigelegt und beider-



seits ein lateralwärts verlaufender Ast präparirt; er entspricht etwa der A. ileo-lumbalis unserer Anatomie. Er wurde beiderseits an seinem Ursprung aus der Femoralis abgeklemmt, und nunmehr wurde peripherwärts (kopfwärts) 1 Canüle eingeführt und diese mit dem Registrirmanometer verbunden. Auf der linken unterbundenen Seite betrug der Druck 40—45 mm Hg, rechts 10 mm (Druck des stehenden Blutes); hier kam nicht ein Tröpfchen Blut aus der geöffneten Canüle hervor. Fig. 2 giebt einen Ausschnitt aus dieser Curve. Auffallend daran sind noch die wellenförmigen Bewegungen, die synchron mit der Athmung verlaufen; bei der Inspiration geht der Schenkel herab, bei der Exspiration steigt er; durch Compression des Thorax ist man im Stande, den Druck um weitere 5 mm Hg hinauf zu drücken. Durch diesen Versuch ist also unzweifelhaft nachgewiesen, dass auf dem Wege C_1 (Collateralbahn) ein bedeutend höherer Druck herrscht als auf dem Wege C; er beträgt auf der Strecke C_1 45 plus x mm Hg, wobei x der Druck ist, der dazu verwandt wurde, um die Widerstände C_1 zu überwinden, während im Bezirke C ein Druck von 10 mm Hg herrscht, d. i. der Druck des stehenden Blutes (Fig. 2).


Abbildung 2.



Vergleichsblutdruckcurven der Collateralen.

Die Bahn C wird, wenn der Blutdruck auch bei A um ein vielfaches steigt, niemals benützt werden, da die Druckdifferenz zwischen A und F minimal oder gleich Null ist.

Anders ausgedrückt, da das Blut immer den Weg des geringsten Widerstandes nimmt, so wird, solange der Weg A I F frei ist, niemals die vorhandene collaterale Verbindungsbahn C benützt werden; aus diesem Grunde findet auch keine Blutdrucksteigerung an dieser Stelle statt, auch wenn eine solche auf der Bahn C_1 vorhanden ist und eine so wesentliche Veränderung dieser Bahn verursacht.

Collateralen werden also niemals beansprucht, solange Blut auf den normalen Bahnen in das betreffende Organ gelangen kann. Solange also eine normale Arteria renalis vorhanden ist, dürfen wir nicht erwarten, einen arteriellen Collateralkreislauf der Niere zustande kommen zu sehen.

Mit anderen Worten, wenn wir beim gesunden Thier einen arteriellen Collateralkreislauf zur Ausbildung kommen lassen wollen, so müssen wir Bedingungen schaffen, die eventuell beim kranken Menschen a priori gegeben sind. In Praxi ist es nicht nur die etwa arteriosklerotisch verengte Nierenarterie, sondern unter Umständen auch die durch Narben- und Exsudatbildung in der Niere hervorgerufene Verziehung und Ver-

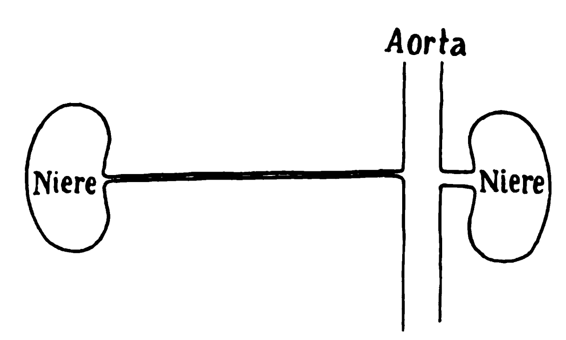


schliessung kleinerer Arterien, die das Einfliessen arteriellen Blutes in die Niere oder ihre Theile erschwert und hier das Minus von Blutdruck bedingt, das die Druckdifferenz zur Ausbildung eines Collateralkreislaufs hervorruft.

Bedingungen des arteriellen Nierencollateralkreislaufs im Thierexperiment.

Ich sah demnach bei meinen Experimenten zur Ausbildung des arteriellen Nierencollateralkreislaufs die erste Bedingung in einer Vermehrung der Widerstände in der gesunden Nierenarterie. Dazu standen mehrere Wege offen. Einmal konnte man durch Einspritzungen, wie es vielfach üblich ist, Arteriosklerose erzeugen. Diesen Weg wählte ich deshalb nicht, weil — wie ich zeigen werde — die Einzelexperimente schon ohnedies 4 Monate dauerten und ihr Gelingen vielfach durch Hinzutreten complicirender Erkrankungen bei dem Thiere gestört wurde. Auch der Versuch, die Nierenarterie durch Anbringen lockerer Ligaturen zu verengern, miss-

Abbildung 3.



Durch Verlängerung der Nierenarterie wird bedeutende Erhöhung der Widerstände bewirkt.

lang in diesen Fällen, weil darnach regelmässig Thrombosen eintraten, die den Versuch infolgedessen nicht zu Ende führen liessen.

Diese Widerstandserhöhung in der Nierenarterie habe ich dann dadurch erreicht, dass ich den Querschnitt der Arterie bedeutend verkleinerte. Ich entfernte nämlich die Niere durch einen parallel zum Rippenbogen angelegten Schnitt aus ihrem Lager und verlegte sie ventralwärts in die vordere Bauchwand in eine künstlich geschaffene Höhle zwischen oberflächlicher und tiefer Bauchmuskulatur. Auf diese Weise wurde der Weg der Nierenarterie vom Ursprung der Aorta bis zu ihrer Einmündung in den Hilus der Niere ganz bedeutend verlängert, ihr Querschnitt entsprechend verkleinert (s. Fig. 3) und dadurch die Widerstände in der Arterie ungeheuer vergrössert. Die Widerstände waren so bedeutend, dass sie voraussichtlich grösser waren als in den sich eventuell bildenden Collateralen. Es war damit also die Möglichkeit gegeben, dass, wenn sich Collateralen bildeten, diese auch benützt wurden.

Die zweite Bedingung war, diese Ausbildung von Collateralen möglichst zu begünstigen. Und hierzu schien mir die Umhüllung der Niere mit Netz wenig geeignet. Es ist zweifelsohne eines der wichtigsten

Ergebnisse der Untersuchungen Bier's[1]) über den Collateralkreislauf, dass die peritonealen Gebilde für die Ausbildung des Collateralkreislaufs weniger geeignet sind, als Organe, die an der Oberfläche des Körpers liegen und infolge eines Anpassungsvorganges an die häufiger vorkommenden Traumen rascher und ausgiebiger einen Collateralkreislauf auszubilden vermögen.

Mir war es bei eigenen Versuchen aufgefallen, dass die Muskulatur wegen ihrer vielen Spaltenbildungen und der zahlreichen Gefässe, die diese enthalten, vor allem aber wegen einer grossen Resistenzfähigkeit gegen Ernährungsstörungen ganz besonders für die Ausbildung eines Collateralkreislaufs disponirt sei. Ich brachte daher die Niere in eine Muskelhöhle und hoffte durch Verwachsungen der Muskulatur mit der Nierenoberfläche ausreichend neue Gefässe zur Ausbildung bringen zu können, die dann infolge der künstlichen Erhöhung der Widerstände in der Nierenarterie voraussichtlich auch benützt würden.

Technik und Verlauf der Experimente.

Ich habe die Untersuchungen nur an Hunden ausgeführt, die durch Morphium-Aether narkotisirt wurden. Durch einen Schnitt parallel dem Rippenbogen, der weit nach vorn geführt wurde, legte ich zunächst eine Höhle zwischen oberflächlicher und tiefer Bauchmuskulatur an. Alsdann wurde meist extra- zuweilen auch intraperitoneal die Niere freigelegt und luxirt. Ihr ursprüngliches Lager wurde durch einige Nähte verschlossen und die Niere in die neugebildete Muskelhöhle hineingebracht. In den ersten Versuchen entfernte ich die Kapsel. Da aber auch mir auffiel, dass hierbei eine reichliche Blutung entstand, so verzichtete ich später auf die Decapsulation in der Erwägung, dass man die von der Kapsel in die Niere hineinziehenden Gefässe zweifellos zur Ausbildung des Collateralkreislaufs benützen könne. Man musste darnach nur neue Gefässe zwischen der Kapsel und ihrer Umgebung schaffen. Diese innige Verbindung zwischen Kapsel und Muskulatur erzielte ich dadurch, dass ich beides reichlich mit Jodtinctur bestrich und hierdurch eine aseptische Entzündung hervorrief.

Diese Ausbildung des Collateralkreislaufs rief ich gewöhnlich zunächst nur an einer Niere hervor, nach kürzerer oder längerer Zeit an der anderen, und später präparirte ich durch eine Laparotomie den Ursprung der Nierenarterien an der Aorta und unterband sie hier doppelt; das Gefässsystem wurde dann von der Carotis oder von der Aorta aus injicirt. Später versuchte ich, diesen Collateralkreislauf als Ersatz der Nierenarterie zu erproben und unterband die Arterien nacheinander, um zu sehen, ob die Thiere am Leben zu erhalten waren. Auf diese Weise brauchte ich zur Vorbereitung bezw. Anlegung des Versuches meist vier Monate.

Die Folge davon war, dass mir ein grosser Theil der Versuchsthiere zu Grunde ging, ehe der Versuch vollendet war; zum Theil an intercurrenten Krankheiten, zum Theil an Eiterungen von einer der verschie-

1) August Bier, Die Entstehung des Collateralkreislaufs. Virch. Arch. Bd. 147 und Bd. 153.



denen Wunden ausgehend, und nur die wenigsten an den Folgen des Versuches selbst. Dazu kommt, dass mir für diese Versuche nur schlechtes Hundematerial zur Verfügung stand. Betonen möchte ich noch, dass ich unter den strengsten Cautelen der Asepsis operirt habe, dass aber der weitere Wundverlauf nicht so sehr hiervon, als vielmehr von der Qualität des betreffenden Hundes abhängig ist. Die meisten Thiere zerren und belecken ihre Wunden, sodass diese per secundam heilen. Infolgedessen beobachtet man bei vielen Thieren frische saubere Granulationen an allen Wunden und das Umgekehrte bei anderen Thieren.

In den letzten 2 Jahren, die ich zur Ausführung der Experimente gebraucht, habe ich die Verlagerung einer oder beider Nieren zur Ausbildung eines Collateralkreislaufes bei 54 Hunden ausgeführt. Die Hälfte dieser Thiere ging vorzeitig zu Grunde, sodass meinen Betrachtungen die an 27 Hunden ausgeführten Untersuchungen zu Grunde liegen.

Vor der Ausbildung des Collateralkreislaufes in der zweiten Niere gingen zu Grunde:

6 Thiere an Phlegmone,
4 „ „ Pleuritis oder Pneumonie,
5 „ „ Peritonitis, meist von einer der Bauchwunden ausgehend,
4 „ „ Krämpfen, urämischer Natur,
(1 nach Verlagerung einer Niere,
2 „ „ beider Nieren nacheinander,
2 „ „ beider Nieren zu gleicher Zeit)
2 „ „ Blutung p. op. aus der decapsulirten und verlagerten Niere,
1 Thier nach Ligatur der A. mesenterica superior,
1 „ „ Verletzung der A. renalis (bei der Präparation) und darnach ausgeführter Ligatur der Aorta.
1 „ wurde wegen grosser Schwäche nach Verlagerung der zweiten Niere getödtet.

In 2 Fällen misslang die Injection des Arteriensystems aus technischen Gründen.

I. Vorversuche.

Versuche 1—6 wurden dadurch unabsichtlich zu Vorversuchen, dass ich verhindert war, sie zu Ende zu führen. In diesen vom 18. 1. 08. bis 23. 7. 08. währenden Versuchen habe ich die decapsulirten Nieren lediglich in die Bauchmusculatur verlagert, und gefunden, dass die Decapsulation fast in jedem Versuch von einer mehr oder weniger starken Blutung gefolgt war, dass die Nieren durch ihre Verlagerung stets etwas atrophisch wurden. Diese Atrophie ist einmal die Folge der durch die Verlagerung verursachten Circulationsstörung, und dann wohl auch der Compression, die die Musculatur auf die verlagerten Nieren ausübt.

II. Unterbindung beider Arteriae renales zu gleicher Zeit.

Versuch 7. Kleiner Seidenspitz.

8. 8. 08. Linke Niere extraperitoneal freigelegt. Capsula propria entfernt unter mässiger Blutung. Verlagerung der Nieren in eine ventral gelegene Muskeltasche zwischen oberflächlicher und tiefer Bauchmuskulatur.

15. 8. Verlagerung der rechten Niere.



17. 9. Schwer erkrankt an Räude. Laparotomie in der Mittellinie. Präparation der Aorta bis zur Theilung und doppelte Ligatur der linken und rechten Arteria renalis direct an der Aorta.

22. 9. Heute nacht gestorben. Offenbar an den Folgen der Räude. Hatte bis heute im ganzen seit der Unterbindung 500 ccm Urin. Injection von der Carotis aus.

Section. Die linke Nierenarterie ist nicht unterbunden, wohl aber die rechte; diese ist trotzdem in der Rinde injicirt.

Im Versuch 7 war, wie die Section ergab, die linke Nierenarterie nicht unterbunden worden. Die rechte Niere war, trotzdem die Arterie an der Aorta doppelt unterbunden war, in der Rinde injicirt. Immerhin kann man diesen Versuch nur teilweise zu den positiven Versuchsergebnissen rechnen.

Im Versuch 8 war acht Tage nach der Verlagerung der linken Niere die linke Arteria renalis an der Aorta doppelt unterbunden worden. Da das Thier in der Folgezeit an schwerer Räude erkrankte, habe ich am 23. 9. die rechte Niere exstirpirt. Nach drei Tagen starb das Thier, nachdem es 50 ccm Harn entleert hatte. Bei der Section enthielt die Blase 10 ccm eiweisshaltigen Urins. Die von der Carotis aus in das Arteriensystem injicirte Maasse gelangte in die Niere; das Organ war zwar sehr atrophisch, aber im ganzen gut injicirt.

Die Versuche 9, 10, 11, 15, 17, 18, 20, 21 wurden in der gleichen Weise ausgeführt: Verlagerung der ersten Niere, vier Wochen später der zweiten Niere, und nachher wurde die Laparotomie in der Mittellinie ausgeführt. Präparation der Aorta vom Abgang der Mesenterica superior bis zur Theilung in beide Iliacae. Doppelte Unterbindung der beiden Renales am Ursprung von der Aorta, wobei die grösste Schwierigkeit in der Präparation und Ligatur der rechten Renalis obwaltete. Ihr Ursprung ist nämlich von der Vena cava und der Vena renalis bedeckt, und man muss diese beiden Gefässe lateralwärts und nach unten verziehen, um die Arteria renalis an der Aorta freizulegen.

Die Thiere haben 1—3 Tage nach der Unterbindung beider Nierenarterien gelebt und 50—250 ccm Urin abgesondert. Sie gingen zum Theil unter urämischen Erscheinungen zu Grunde, und mit Ausnahme des Versuchs 15, bei dem aus technischen Gründen die Injection misslang, war es mir in all diesen Fällen möglich, von der Carotis aus Carmingelatine in die Nieren zu injiciren. Man sieht in den Präparaten, dass am reichlichsten die Rinde injicirt ist, dass aber die Injectionsmasse überall in die Markkegel eingedrungen ist und selbst grössere Gefässe erfüllt (s. Fig. 4 und 5). Es ist selbstverständlich, dass in all' diesen Fällen bei der Unterbindung der Nierenarterien mit grosser Sorgfalt bei der Laparotomie der Mittellinie die Nierenarterie an ihrem Ursprung an der Aorta freigelegt und doppelt unterbunden wurde. Die Möglichkeit, dass bei ein oder dem andern Fall ein kleiner Nebenast übersehen worden ist, ist ja vorhanden. Ist es mir doch im Versuch 23, zu einer Zeit, wo ich schon grössere Uebung in diesen Operationen hatte, passirt, dass ich statt der rechten Renalis die Mesenterica superior unterbunden habe. Die Folge davon war, dass eine Infarcirung eines grossen Theiles des Dünndarms eintrat. Immerhin ist der selbständige Ursprung einer zweiten Nierenarterie im ganzen eine Seltenheit, und es ist selbstverständlich, dass ich durch eine genaue Präparation des Arteriensystems nach dem Tode des Thieres diese Fehlerquelle auszuschalten versucht habe, und bei 54 Thieren konnte ich mich nur einmal überzeugen, dass ich bei der Operation eine 3 cm unterhalb entspringende zweite Nierenarterie übersehen hatte. Die Thatsache, dass ich die Nierenarterie thatsächlich vollkommen unterbunden hatte, war in diesen Fällen leicht festzustellen, da die Thiere ja nur wenige Tage nach Unterbindung der beiden Nierenarterien am Leben blieben. Ich habe mich daher in jedem einzelnen Falle durch Präparation der Nierenarterien davon überzeugt, dass sie doppelt unterbunden waren.



Diese Versuche ergeben mit einem gewissen Grade von Sicherheit, dass sich zwischen der Niere und ihrer neuen Umgebung Collateralen bilden, die imstande sind, einen ergiebigen Zufluss arteriellen Blutes auch nach Unterbindung der Nierenarterie zu ermöglichen. Es ist nicht nur gelungen, auf dem Wege dieser neuen Bahnen Carmingelatine in die Nieren zu injiciren, vielmehr sonderten die Thiere die wenigen Tage, die sie nach der Unterbindung beider Nierenarterien noch am Leben blieben, wechselnde Mengen Urins ab.

Nach diesen Versuchsergebnissen schien es mir nicht ganz ausgeschlossen, die Thiere nach Unterbindung der Nierenarterien am Leben zu erhalten, und ich habe daher im Versuch 18 und 20 nur die rechte Nierenarterie unterbunden und um die linke einen Faden herumgeführt und diesen Faden in die Bauchwunde mit eingenäht in der Absicht, die Ligatur der linken Nierenarterie nach einigen Tagen auszuführen. Durch den Zug des in der Bauchwunde fixirten Fadens wurde jedoch auch die linke Nierenarterie so abgeknickt, dass eine Thrombose entstand und dass im Versuch 18 die Operation — bei der die Ligatur ausgeführt werden sollte — und im Versuch 20 die Section ergab, dass auch die linke Nierenarterie undurchgängig geworden war.

In all diesen Versuchen war mir aufgefallen, dass das Abziehen der Capsula propria von der Niere eine mehr oder weniger starke Blutung aus der Nierensubstanz zur Folge hatte. Im Versuch 21 blutete es aus der linken Niere, die ich am 20. 2. 09 decapsulirte und verlagerte, schon ausserordentlich stark. Als ich dieselbe Operation am 13. 3. an der rechten Niere vornahm, war die Blutung aus der Nierensubstanz so ausserordentlich stark, dass ich gezwungen war, die rechte Niere zu exstirpiren. Am 30. 3. unterband ich die linke Nierenarterie doppelt; das Thier starb nach vier Tagen, nachdem es 100 ccm Urin gelassen hatte. Die Injection gelang.

Die Unzweckmässigkeit der Nierendecapsulation

wurde mir an diesem Versuche klar; denn ihr Zweck ist doch, neue Bahnen von der Kapsel aus in die Nierensubstanz herzustellen. War es da nicht ein falsches Beginnen, die schon bestehenden zahlreichen Verbindungen von der Kapsel in die Niere zu zerstören? War es da nicht richtiger, den Versuch zu machen, neue Verbindungsbahnen zwischen der Kapsel und ihrer Umgebung herzustellen? Denn die Kapselgefässe — das hat Liek nachgewiesen — werden von der Nierenarterie und von Gefässen des Ureters versorgt. Und da diese Bahnen nicht in Betracht kommen, so braucht man doch nur neue Zuführungsbahnen zu den Kapselgefässen herzustellen. Schon im Versuch 18 hatte ich einen Vergleichsversuch nach dieser Richtung hin gemacht.

Mittelgrosser Fox-Terrier. 2. 2. 09. Decapsulation und Verlagerung der linken Niere.

23. 2. Verlagerung der rechten Niere in die vordere Bauchmusculatur mit Erhaltung der Capsula propria.

30. 3. Laparotomie in der Mittellinie. Präparation der rechten und linken Arteria



renalis an der Aorta. Doppelte Ligatur der rechten Renalis. Herumführung eines Fadens um die linke. Faden wird in die Bauchwand eingenäht.

3. 4. Doppelte Unterbindung der linken Nierenarterie, die jedoch durch die Abknickung des Fadens schon unterbunden ist und einen Thrombus enthält.

4. 4. Vormittags Exitus. Urinentleerung seit gestern 250 ccm, auch noch kurz vor dem Tode.

Section. Linke Niere etwa halb so gross als die rechte. Enthält keine Nekrosen. Injection positiv. Rechte Niere von annähernd normaler Grösse enthält vereinzelte Nekrosen in der Rinde und in einem Markkegel (Fig. 4 u. 5).

Dieser Versuch ist unzweifelhaft ein Beweis dafür, dass die Ausbildung eines arteriellen Collateralkreislaufs auch bei Erhaltung der Capsula propria möglich ist. Er beweist aber vor Allem, dass die Decapsulation als solche die Nierensubstanz schädigt; denn die Verkleinerung der linken Niere (Fig. 4) führe ich darauf zurück, dass im Anschluss an die Decapsulation ausgiebige Nekrosen eintraten, die dann im Laufe der Zeit resorbirt wurden und zu einer Verkleinerung des Organs führten, so dass es nachher nur halb so gross als die nicht decapsulirte Niere war (Fig. 5).

Auf Grund dieses Befundes habe ich von da ab von der Decapsulation der Nieren abgesehen und die Versuche in anderer Weise durchgeführt. Um Verwachsungen zwischen der Kapsel und ihrer neuen Umgebung hervorzurufen, wandte ich als entzündungserregendes Mittel Jodtinctur an. Ich bestrich nicht nur die ganze Oberfläche der Kapsel mit Jodtinctur, sondern auch die Musculatur, die die neue Höhle für die Niere bildete. Soweit es möglich war, entfernte ich hier die die Musculatur bedeckende Fascie. Auf diese Weise war es möglich, in Versuch 24, 28, 29, 32, 34, 38, 40, 42, 46, 53, 54 einen ausgiebigen arteriellen Collateralkreislauf hervorzurufen. In all diesen Versuchen war ich ganz besonders darauf bedacht, auf Nebenäste der Nierenarterie zu achten und auch darauf, dass die Nierenarterien selbst vollkommen und an ihrem Ursprung aus der Aorta unterbunden sind.

Ein solcher Nachweis war in diesen Versuchen, sowie im Versuch 53 und 54 deshalb schwieriger, weil die Thiere erst längere Zeit nach Unterbindung der einen oder beider Nierenarterien zu Grunde gegangen oder getödtet waren. Es haben sich dann auch um die Ligatur herum stärkere Adhäsionen gebildet, so dass die Präparation der Nierenarterien unmöglich war. Zur Controlle, ob sie in der richtigen Stelle und auch vollkommen unterbunden war, ging ich dann in der Weise vor, dass ich die Aorta mit der Scheere aufschnitt und vom Lumen aus die Nierenarterien bezw. aberrirende Nebenäste mit der Sonde untersuchte.

In Anbetracht dessen, dass die Versuche in ihrer Bedeutung von diesem Punkte allein abhängig sind, glaubte ich zu ganz besonderer Vorsicht verpflichtet und habe im Versuch 24 am lebenden Thier die Aorta oberhalb der Nierenarterien, im Versuch 34 am lebenden Thier ober- und unterhalb der Nierenarterien und an denselben Stellen in den Versuchen 42, 44, 46, 53 und 54 doppelt unterbunden, um so die Möglichkeit, auch das geringste Gefäss zu übersehen, auszuschliessen. In diesen Fällen habe ich dann, um auch unabhängig von dem subjectiv arbeitenden Zeichner zu sein, Wismuth-Gelatine von der Carotis aus



injicirt und die Nieren nebst Gefässen nach Herausnahme aus dem Körper geröntgt.

In Fig. 6 ist die Röntgenphotographie des Versuchs 34 wiedergegeben, in dem die doppelte Ligatur der Aorta ober- und unterhalb des Abganges der Nierenarterien beim lebenden Thier unterbunden wurde. Die rechte atrophische Niere ist sehr gut injicirt, die linke weniger gut, in beiden jedoch die Nierenarterie rückläufig. Dass die Gefässe der linken Niere nicht so gut wiedergegeben sind, liegt daran, dass sie noch zu wenig Wismuth-Masse enthalten, sodass sie auf der Röntgenplatte keinen Schatten geben. Die Ligatur der Nierenarterie war 4 Wochen vorher ausgeführt worden. Im Versuch 42, bei dem ich eine aberrirende Nebenarterie übersehen hatte — sie entsprang einige Centimeter unterhalb der Nierenarterie — wurde die Ligatur der Aorta ober- und unterhalb des Abganges der Nierenarterien beim todten Thiere vorgenommen. Die aberrirende Nebenarterie enthält ebenso wenig wie die Hauptarterie eine Spur Wismuth, und doch ist die Niere ausgezeichnet injciirt, und auch hier wieder die Nierenarterie ein Stückchen rückläufig. Dieser Versuch beweist zur Evidenz, dass die vorgenommene Präparation einwandsfrei ist. Die Unterbindung der Aorta verhinderte die Injection einer übersehenen, nicht unterbundenen Nebenarterie und doch gelangte die Injectionsmasse in die Niere.

Fig. 10 (Versuch 46) zeigt die langsame Entstehung des Collateralkreislaufs, denn selbst 3 Wochen nach Beginn des Versuches gelangen nur geringe Wismuth-Massen in die Rinde der Nieren. Immerhin veranschaulicht das Bild den Unterschied zwischen der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Niere, denn in letzterer befand sich keine Spur von Injectionsmasse. Der Versuch ergiebt auch, dass die Abklemmung der Aorta ober- und unterhalb des Abganges der Nierenarterie eine einwandsfreie Untersuchungsmethode darstellt. Denn trotzdem die Nierenarterie sowie auch Ureter nicht unterbunden ist, gelangt nicht die geringste Menge Wismuth in die normale Niere.

Da aber Lieck den im Ureter verlaufenden Gefässen Bedeutung beilegte, habe ich 2 weitere Versuche nach dieser Richtung ausgeführt.

Als Beispiel führe ich nur den Versuch 53 an.

1. 12. Verlagerung der linken Niere in Muskelhöhle.

20. 12. Ligatur der linken Nierenarterie an der Aorta.

20. 1. Entblutung aus der Carotis, nachdem in Narkose beiderseits der gesammte Nierenstiel und die Aorta unterhalb der Nierenarterie doppelt unterbunden waren. Wismuth-Gelatine-Injection in die Carotis.

Die Präparation ergiebt, dass die verlagerte Niere etwa zwei Drittel so gross wie die andere ist. Injection geht nur in die linke Niere. Im rechten Ureter und in der rechten Niere keine Spur fortlaufender Injectionsmasse. Die linke Nierenarterie war an der Aorta doppelt unterbunden.

An diesem Präparat kann man auch an herausgeschnittenen Stückchen der Niere mit Umgebung Gefässübergänge aus dem Muskel in die Niere sehen. Der Nachweis solcher kleinen Gefässe durch Wismuth-Injection in Röntgen-Photographie ist deshalb so schwierig, weil die



Gefässe so dünn sind und sehr wenig Wismuth enthalten. So wenig, dass ihre photographische Wiedergabe unmöglich ist. Immerhin ist es mir in diesem und in einem weiteren Falle gelungen, zahlreiche Uebergänge auf diesem Wege nachzuweisen, wenn auch nicht so zahlreich, wie sie wohl in Wirklichkeit vorhanden sind. (Fig. 7—9).

Während ich demnach in den Versuchen 9, 10, 11, 15, 17, 18, 20, 21 versichern kann, dass ich durch Präparation der Aorta und ihrer Aeste die Fehlerquelle eines Nebenastes der Nierenarterie auszuschalten bemüht war, und die grössere Anzahl positiver Versuche mit einiger Sicherheit diesen Fehler ausschliessen lässt, so hoffe ich, durch die in den Versuchen 24, 28, 29, 32, 34, 38, 40, 42, 46, 53, 54 ausgeführte doppelte Ligatur der Aorta und Röntgen-Photographie in objectiver Weise den Nachweis geführt zu haben, dass die gelungene Injection durch den künstlich hervorgerufenen Collateralkreislauf stattgefunden hat.

Alle diese Versuche hatten noch den Zweck, folgende Frage zu beantworten:

In welchem Maasse vermag der arterielle Collateralkreislauf den normalen Kreislauf der Niere zu ersetzen?

Nachdem es gelungen war, einzelne Thiere mehrere Tage nach der gleichzeitigen Unterbindung der beiden Renales am Leben zu erhalten und die Absonderung wechselnder Mengen Urins die functionelle Thätigkeit der Nieren als sicher erwiesen hatte, war es mein Ziel, Thiere längere Zeit nach Unterbindung beider Arteriae renales am Leben zu erhalten. Es schien mir diese Möglichkeit deswegen vorhanden, weil in den erwähnten Versuchen die Nieren trotz des grossen Eingriffes, wie ihn die Unterbindung beider Renales zu gleicher Zeit darstellt, ihre Function nicht vollkommen eingestellt hatten. Es lag nahe, den Eingriff gelinder zu gestalten, dadurch, dass man die Unterbindung der Arteria renalis zu verschiedenen Zeiten, durch längere Zwischenräume von einander getrennt, vornahm.

Es ist in der That gelungen, im Versuch 29 einen Hund 10 Tage nach Unterbindung der rechten Nierenarterie am Leben zu erhalten, während die linke Nierenarterie schon 2 Monate vorher unterbunden worden war. Dieses Thier ging nicht etwa an urämischen Erscheinungen zu Grunde, sondern es litt an schwerer Räude und starb infolge einer fortschreitenden Phlegmone. In den anderen hierauf gerichteten Versuchen lebte das Thier im Versuch 28 zwei Tage, 32 drei Tage, 38 vier Tage, 40 drei Tage, 42 vier Tage. diese Versuche rechne ich natürlich nach dieser Richtung nicht zu den positiven; wohl aber den Versuch 29, bei dem — wie gesagt — das Thier die Unterbindung der zweiten Nierenarterie um 10 Tage überlebte und an einer Phlegmone zu Grunde ging.

In 2 weiteren Versuchen ist der Nachweis gelungen, dass der Collateralkreislauf imstande ist, bis zu einem gewissen Grade den normalen Kreislauf der Niere zu übernehmen; die beiden Thiere blieben längere Zeit nach Unterbindung beider Nierenarterien am Leben.



Versuch 24. Rother, mittelgrosser, kräftiger Hund.

10. 4. Intraperitoneale Freilegung der rechten Niere, Entfernung der Fettkapsel, Bestreichen der Capsula propria mit Jodtinctur. Verlagerung in eine an der vorderen Bauchwand gelegene Muskeltasche, nach Entfernung der Fascie vom Muskel.

1. 5. Laparotomie in der Mittellinie. Präparation der Aorta und beider Nierenarterien. Doppelte Ligatur der rechten Renalis an der Aorta. Um die linke Renalis ein breites Band.

1. 6. Wunden gut geheilt. Thier in guter Verfassung. Freilegung der linken Niere extraperitoneal und Verlagerung in eine Muskeltasche, nachdem nur die Fettkapsel entfernt ist. Niere ist anscheinend sehr gross.

28. 6. Thier kommt in Stoffwechselthätigkeit.

30. 6. Seitliche Laparotomie. Doppelte Unterbindung der linken Renalis an der Aorta.

8. 7. Thier sehr vergnügt. Kommt aus dem Käfig heraus. Ist etwas abgemagert. Urin täglich 400—1200, stark eiweisshaltig.

30. 7. Gutes Befinden.

Stoffwechseluntersuchung auf der zweiten Medizinischen Klinik.

18. 10. Laparotomie in der Mittellinie. Doppelte Unterbindung der Aorta, oberhalb der Nierenarterie.

19. 10. Gutes Befinden, Hinterbeine nicht gelähmt.

8. 11. Befinden war bis heute ausgezeichnet. Heute Vormittag auch noch sehr gut. Das Thier fällt in Gegenwart des Dieners, nachdem es im selben Augenblick noch herumgesprungen war, plötzlich todt um.

9. 11. Section ergiebt eine grosse Blutung in die Bauchhöhle aus der Aorta. Injection von Wismuth-Gelatine in die Carotis, während mit dem Finger die offenbar zerrissene Aorta verschlossen wird. Dies gelingt nur zum Theil. Röntgen-Photographie und dann Präparation der Aorta. (Fig. 11.) Die Intima der Aorta ist unregelmässig zerrissen, und die beiden Rissspalten 4 cm von einander entfernt. (Fig. 12.) Der Riss liegt oberhalb des Abganges beider Nierenarterien, die beide in Narbenmassen eingehüllt sind. Die Adventitia der Aorta in dicke mit Blutgerinnseln bedeckte Narbenmassen verwandelt.

Dieser Versuch stellt in mehrfacher Hinsicht ein Unicum dar. Es ist in ihm zum ersten Mal gelungen, ein Thier mehr als 4 Monate nach Unterbindung beider Nierenarterien am Leben zu erhalten[1]). Wie die Urinuntersuchungen, die von K. Kawashima auf der zweiten Medicinischen Klinik unter Leitung Brugsch's ausgeführt wurden, ergaben, war die functionelle Leistungsfähigkeit der beiden Nieren annähernd normal[2]).

Selbst dem grössten Skeptiker, dem die Möglichkeit einer übersehenen Nebenarterie immer wieder vorschwebt, dürfte dieser Versuch maassgebend sein, insofern, als ich das Glück hatte, das Thier 3 Wochen nach Unterbindung der Aorta oberhalb der Nierenarterie am Leben zu erhalten. Das ist meines Wissens bisher nicht gelungen. In einer Arbeit, in der

1) Ein französischer Autor, Fronin, der diese in den Bericht der Semaine médicale 1909 S. 228 mitgetheilten Versuche nachgeprüft hat, konnte sie bestätigen und der Société de biologie in Paris einen Hund demonstriren, bei dem nach Ausbildung eines Collateralkreislaufs die Nierenarterie beiderseits an der Aorta 4 Wochen vorher unterbunden war (siehe Semaine médicale 1910 S. 347).

2) Das Ergebniss der Untersuchungen ist niedergelegt in der Arbeit: K. Kawashima-Tokio, Ueber die Nierenthätigkeit nach Unterbindung der Nierenarterien. Zeitschr. f. exper. Pathologie u. Therapie. Bd. 8.



ich die Unterbindung der Bauchaorta auf Grund experimenteller Studien ausführlich dargestellt habe[1]), konnte ich darauf hinweisen, dass die Thiere nur nach Unterbindung der Aorta unterhalb der Nierenarterie am Leben zu erhalten sind, weil sonst die Nieren nekrotisch werden.

In diesem Experiment, in dem vorher ein arterieller Collateralkreislauf der Niere ausgebildet war, gelang es, die Unterbindung der Aorta oberhalb der Nierenarterien auszuführen. Während man bei Ligatur der Aorta unterhalb der Nierenarterie bei den Versuchsthieren stets eine mehrere Tage dauernde Lähmung der unteren Extremitäten, die nicht durch eine Schädigung des Rückenmarks, sondern durch die mangelhafte Ernährung der Musculatur der Hinterbeine bedingt ist, beobachten kann, blieb diese Lähmung im vorliegenden Versuch aus. Das ist leicht erklärlich: unterbindet man nämlich bei einem Thier die Aorta, so findet das Blut seinen Weg in die Hinterbeine nur auf ganz wenigen Collateralen, die sich erst allmählich erweitern, und dann grössere Mengen von Blut in das unterbundene Gebiet hineinlassen. In diesem Falle war schon — wie auch die Röntgenphotographie ergiebt — ein ausgiebiger Collateralkreislauf in der Rücken- und Bauchmusculatur für die Nieren entstanden. Dieser Collateralkreislauf konnte sofort nach Ligatur der Aorta zu Gunsten der hintern Extremitäten beansprucht werden. Es war daher die Ernährung der Hinterbeine sofort nach Unterbindung der Aorta (oberhalb der Nierenarterie) eine sehr gute, so dass bei diesem Thier das sonst beobachtete, mehrere Tage dauernde starke Hinken vollkommen ausblieb.

In dritter Linie ist dieser Versuch ein Unicum, insofern, als das das Thier in Folge eines künstlich hervorgerufenen Aneurysma dissecans zu Grunde ging. Dieses Vorkommniss, das das Thier aus voller Gesundheit heraus tödtete, erleichterte die Untersuchung insofern ausserordentlich, als ohne Präparation der Nachweis gelang, dass die Unterbindung der Aorta wirklich oberhalb des Abganges beider Nierenarterien stattgefunden hatte. Denn der Riss der Intima liegt, wie die Betrachtung der Figuren ergiebt, oberhalb ihres Abganges (Fig. 11 u. 12).

Das wesentlichste Ergebniss des Versuches jedoch für die uns beschäftigende Aufgabe ist, dass das Thier 4 Monate nach der Unterbindung der zweiten Nierenarterie, sowie 3 Wochen nach Ligatur der Aorta am Leben blieb.

Ein annähernd so günstiges Resultat erzielte ich in einem dritten Versuch, den ich nur kurz anführe.

4. 8. Verlagerung der rechten Niere.
31. 8. Verlagerung der linken Niere.
28. 9. Doppelte Ligatur der rechten Nierenarterie an der Aorta.
11. 10. Unterbindung der linken Nierenarterie an der Aorta.
9. 12. Doppelte Ligatur der Aorta, ober- und unterhalb der Nierenarterien.
11. 12. Exitus.

In diesem Versuch gelang es nicht, das Thier längere Zeit nach Unterbindung der Aorta am Leben zu erhalten; schon nach 2 Tagen ging es zu Grunde.

1) Die Unterbindung der Aorta. Langenbeck's Arch., Bd. 76.



Immerhin war ja die Unterbindung der Aorta nicht der Zweck des Experimentes. Dieser wurde erreicht, da das Thier 4 Wochen nach Unterbindung der zweiten Nierenarterie am Leben geblieben war. Auch in diesem Falle wurden vergleichende Stoffwechsel- und Urinuntersuchungen ausgeführt, und sie ergaben eine annähernd normale Functionsfähigkeit beider Nieren[1]).

Die Betrachtung der Röntgenphotographie (Fig. 6) lässt deutlich die doppelte Ligatur der Aorta oberhalb und unterhalb der Nierenarterien erkennen. Weiterhin die Injection der rechten Niere, deren Arterie rückläufig injicirt ist. Auch die rückläufige Injection der linken Nierenarterie ist deutlich sichtbar, während die Nierensubstanz selbst nicht so gut injicirt ist. Fig. 8 zeigt ein aus der rechten Niere ausgeschnittenes Stück Nierensubstanz mit deutlich erkennbarer Injection.

Es ergeben mithin diese drei Versuche, in denen es gelang, die Hunde 10 Tage bezw. 4 Wochen bezw. 4 Monate nach Unterbindung der zweiten Nierenarterie am Leben zu erhalten, die Thatsache, dass der ausgebildete Collateralkreislauf bis zu einem gewissen Grade den normalen Kreislauf zu ersetzen vermag. Es ist wohl sicher, dass dieser Ersatz nur ein partieller sein kann, da es in keinem Falle gelungen ist, einen Hund nach Ausbildung des Collateralkreislaufs einer Niere, Unterbindung deren Arterien und Exstirpation der andern Niere am Leben zu erhalten. Wenn man annimmt, dass durch die Verlagerung der Niere die hierdurch bedingten Circulationsstörungen, sowie durch die Unterbindung der Arterie ein Theil der Nierensubstanz verloren geht, so dass diese etwa auf die Hälfte reducirt wird, so würden die beiden derartig vorbehandelten Nieren zusammen immer noch so viel leisten, als wenn man einem gesunden Thiere ein Organ exstirpirte. Immerhin betrachte ich diese drei positiven Versuche als Glückszufälle, die ich dem Zusammentreffen verschiedener günstiger Momente verdanke; vor Allem dem kräftigen Organismus der Thiere, die im Ganzen 4 bezw. 5 Operationen gut überstanden.

Zusammenfassung.

Die Bedingungen zur Ausbildung eines arteriellen Nierencollateralkreislaufs im Tierversuch sind

1. Vermehrung der Widerstände in der Nierenarterie. Sie wurde erreicht durch eine Verlängerung der Nierenarterie, die eine Verkleinerung des Querschnitts und eine bedeutende Vermehrung der Widerstände zur Folge hat.
2. Durch Verlagerung der Niere in Musculatur, die die Ausbildung eines Collateralkreislaufs sehr begünstigt.
3. Nicht erforderlich zur Ausbildung eines Nierencollateralkreislaufs ist die Dekapsulation der Niere. Es ist vielmehr zweckmässig, die Kapsel, von der aus Gefässe in die Nierensubstanz hineinziehen, zu erhalten und zwischen ihr und der umgebenden Musculatur neue Gefässbahnen zur Ausbildung kommen zu lassen.

1) Kawashima, l. c.



Die Möglichkeit der Ausbildung eines arteriellen Nierencollateralkreislaufs ist als erwiesen zu betrachten

1. Durch die Versuche 9, 10, 11, 15, 17, 18, 20, 21, in denen es gelang, nach doppelter Unterbindung beider Nierenarterien Carmin-Gelatine in die Nieren zu spritzen, und in denen die Thiere die wenigen Tage, die sie nach der Unterbindung der Nierenarterien lebten, wechselnde Mengen Urins absonderten.
2. Durch die Versuche 24, 28, 29, 32, 34, 38, 40, 42 (46, 53, 54). Es gelang in ihnen, Wismuth-Gelatine nach doppelter Unterbindung der Nierenarterien am lebenden Thier und der Aorta ober- und unterhalb der Nierenarterien am lebenden oder toten Thier in die Nieren zu injiciren und auf diese Weise den Uebergang von Gefässen aus der Musculatur in die Nierensubstanz hinein durch die Röntgenphotographie nachzuweisen.
3. Dass nicht etwa im Ureter verlaufende Gefässe die Collateralbahnen darstellen. ergaben 2 Versuche, bei denen es nach Unterbindung des gesammten Nierenstiels gelang, Wismuth-Gelatine in die Nieren zu injiciren und nachzuweisen, dass im Ureter nur ganz unwesentliche Gefässbahnen (auch in der nicht vorbehandelten Niere) verlaufen.
4. Es ist gelungen, drei Thiere 10 Tage, 4 Wochen bezw. 4 Monate nach Unterbindung beider Nierenarterien am Leben zu erhalten und den Nachweis zu führen, dass diese Nieren ausreichend functionirten. Ein Thier überlebte die doppelte Unterbindung der Aorta oberhalb der Nierenarterie um 3 Wochen.

Danach dürfte der Beweis erbracht sein, dass die Ausbildung eines arteriellen Nierencollateralkreislaufs möglich ist, und dass dieser Nierencollateralkreislauf im Stande ist, bis zu einem gewissen Grade, den normalen Kreislauf zu ersetzen.

Praktische Ergebnisse.

Edebohls hatte die Nierendecapsulation vorgeschlagen, um der kranken Niere mehr Blut zuzuführen und so in anatomischer Beziehung eine Heilung der Nephritis zu bewirken.

Diese Voraussetzung dürfte wohl kaum zutreffen, auch wenn der Collateralkreislauf zustande gekommen ist. Denn bei der chronischen Nephritis sind zahlreiche Bezirke von Epithelien zugrunde gegangen und durch Narben ersetzt. Und es ist kaum anzunehmen, dass die vorhandenen Epithelien in einem solch geschwächten Organismus sich vermehren.

Wenn nun auch eine anatomische Beeinflussung im Sinne Edebohls' kaum zu erwarten ist, so dürfte doch eine solche im functionellen Sinne durch die Ausbildung eines Collateralkreislaufs nicht ausgeschlossen sein. Die Voraussetzung einer genügenden Nierenfunction ist zweifelsohne eine reichliche Zuführung von Blut, dem die specifischen Zellen dieses Organs die harnfähigen Bestandtheile zugleich mit der nöthigen Menge Wasser entnehmen. Wenn wir uns nun vorstellen, dass durch Arteriosklerose der

Nierenarterie oder durch entzündliche Processe in der Niere, durch die die kleinen Nierengefässe comprimirt sind, die unbedingt erforderliche Menge von Blut einen Zugang zur Niere nicht hat, so könnte gegebenenfalls die künstliche Zuführung von Blut auf dem Wege neugeschaffener Collateralen eine functionelle Heilung darstellen. Dieser Gedanke war auch maassgebend für die Durchführung meiner Experimente. Denn es ist klar, dass von diesem Gesichtspunkt aus die Entwicklung eines venösen Collateralkreislaufs nicht das geringste Interesse hat. Aus diesem Grunde habe ich mich bei den Versuchen auf die Ausbildung eines arteriellen Collateralkreislaufs beschränkt.

Wie eine Anzahl von Autoren nachgewiesen hat, ist die von Edebohls empfohlene Decapsulation der Niere insofern eine schädliche Operation, als bei ihr durch Nekrosen Nierensubstanz verloren geht. Das ist umso bemerkenswerther bei einem kranken Organ, das a priori schon zu wenig Substanz hat. Wie ich nachweisen konnte, ist diese Decapsulation zur Ausbildung einesarteriellen Collateralkreislaufs nicht erforderlich.

So kommen wir zu dem Schluss, dass weder die theoretischen Voraussetzungen, wie sie Edebohls vorschwebten, zutreffen, noch auch die practische Ausführung seines Gedankens die von ihm vorgeschlagene sein darf.

Nichtsdestoweniger bleibt der Gedanke Edebohls', die chronische Nephritis durch Ausbildung eines Collateralkreislaufs künstlich zu beeinflussen, ein grundlegender, und der Name Edebohls dürfte in der Geschichte der Medicin nicht vergessen werden.

Auf Grund der Thatsachen, dass man im Thierexperiment einen arteriellen Collateralkreislauf hervorrufen kann, möchte ich vorschlagen, den Edebohls'schen Gedanken in der praktischen Chirurgie wieder zur Ausführung zu bringen.

Neuer Thierexperimente über den Einfluss des Collateralkreislaufs auf die Nephritis bedarf es hierzu nicht, denn einmal sind wir nicht imstande, beim Thier eine chronische Nephritis, die der des Menschen auch nur ähnlich ist, hervorzurufen. Dann aber auch ist die vorzuschlagende Operation eine ungefährliche und überdies auszuführen an Individuen, deren Krankheit über kurz oder lang zum Tode führt.

Da die Möglichkeit zur Ausbildung eines arteriellen Nierencollateralkreislaufs durch das Thierexperiment festgestellt ist, so meine ich, ist man unter diesen Umständen berechtigt, bei Menschen, die an chronischer Nephritis leiden, eine Operation auszuführen, die die Ausbildung eines solchen Collateralkreislaufs und die Zuführung einer vermehrten Blutmenge zum Zwecke hat.

Von den beiden Bedingungen, die zur Ausbildung des Nierencollateralkreislaufs beim gesunden Thier nothwendig waren, ist beim kranken Menschen die eine nicht zu erfüllen. Nämlich die Vermehrung der Widerstände in der Nierenarterie. Das wäre ja die Voraussetzung einer Operation beim Menschen, dass der Zufluss des Blutes auf dem Wege der Nierenarterie und ihrer Nebenäste erschwert ist. Eine Ver-

lagerung der Niere beim Menschen ist demnach überflüssig und schädlich. Dagegen halte ich die zweite im Thierexperiment zu erfüllende Bedingung auch beim Menschen für gegeben. Nämlich die künstliche Verwachsung der Nierenoberfläche mit der umgebenden Muskulatur.

Die praktische Ausführung der Operation beim Menschen

stelle ich mir demnach so vor, dass zunächst die Fettkapsel der Niere entfernt wird, und dass die Capsula propria entweder mit Jodtinctur bestrichen oder scarifizirt wird. An der Lendenmusculatur wird die Fascie entfernt und die Niere durch Naht oder besser durch Tamponade in innigen Contact mit der umgebenden Musculatur gebracht. Man könnte eventuell die Musculatur über der Niere durch einige Nähte noch fixiren.

Mein Wunsch ist, dass die mitgetheilten Thierexperimente nicht nur von theoretischer Bedeutung, sondern auch die Grundlage eines neuen Versuches der Edebohls'schen Operation sein mögen.



XXXV.

Aus dem experimentell-pathologischen Institut der deutschen Universität zu Prag.

Experimentelle Untersuchung an Säugethierherzen über den fördernden Einfluss der Vaguserregung auf das Auftreten von Extrasystolen.

Von

Dr. **W. Weiland,**

Assistenzarzt an der medicinischen Universitätsklinik zu Kiel.

(Hierzu Tafel XIX und XX.)

Im Anschluss an die Beobachtungen Hering's[1]) aus dem Jahre 1900 über die Beziehungen des Vagus zur Auslösung von Extrasystolen wurde in der vorliegenden Untersuchungsreihe speciell geprüft, inwieweit eine Vaguserregung bei bestehender Druckerhöhung im arteriellen System das Auftreten von Extrasystolen zu fördern vermag. Bekanntlich hat Hering[2]) gezeigt, dass die von Knoll und Heidenhain im Jahre 1872 beobachteten Unregelmässigkeiten des Herzens bei Blutdrucksteigerung auch dann auftreten, wenn das Herz vom extracardialen Nervensystem vollständig nach der von ihm angegebenen Methode isolirt ist, und des Weiteren gefunden, dass jene Unregelmässigkeiten Extrasystolen sind.

Nicht bei allen zu diesen Experimenten im Institut verwandten Versuchsthieren (Affe, Hund, Katze, Kaninchen) lassen sich die Extrasystolen durch Blutdrucksteigerungen in gleich leichter Weise hervorrufen. Besonders hierzu geeignet sind die Kaninchen, weshalb nur sie zu den folgenden Experimenten benutzt wurden. Aber auch bei diesen Thieren löst eine Blutdrucksteigerung nicht immer Extrasystolen aus.

Es ist daher klar, dass wenigstens noch ein besonderer Umstand hinzu kommen muss, damit die Extrasystolen auftreten. Da sich nun aus den Erfahrungen Hering's am isolirten Herz-Lungenkreislauf ergeben hatte, dass, wenn die Drucksteigerung an sich keine Extrasystolen bewirkte, eine Reizung des peripheren Stumpfes des Vagus sie hervorzurufen vermag, so sollte geprüft werden, ob auch am nicht isolirten Herzen eine Vaguserregung einen fördernden Einfluss auf das Auftreten von Extrasystolen hat.

1) Prager med. Wochenschr. Jahrg. 26. No. 1—2. 1901.

2) Pflüger's Arch. Bd. 82. S. 1. 1900.



Methodik.

Die Kaninchen wurden bis zur Bewegungslosigkeit curaresirt und künstlich ventilirt. Nach Präparation der Nervi vagi und der beiden Carotiden wurde der Thorax geöffnet und die Aorta am Bogen jenseits des Abgangs der linken A. carotis zur Abklemmung freigelegt. Das Pericard wurde gespalten und an der Thoraxwand in geeigneter Weise befestigt. Die Verzeichnung der Contractionen des rechten Vorhofes und der rechten Kammer erfolgte vermittels der Suspensionsmethode, während ein mit der linken Carotis verbundenes Hürthle'sches Tonometer den arteriellen Druck und seine durch die Contractionen des linken Ventrikels bedingten Schwankungen registrirte. Die Schreibhebel schrieben die Curven auf die berusste Papierschleife eines Hering'schen Kymographions. Um die Curven nicht durch die Athmung zu stören, wurde immer bei ihrer Verzeichnung die künstliche Ventilation ausgesetzt.

Die arterielle Drucksteigerung wurde bewirkt, entweder durch dyspnoische Erregung des Vasoconstrictorencentrums oder auf reflectorischem Wege durch Reizung der Trigeminusendigungen der Nasenschleimhaut mit Rauch, oder durch Abklemmung der Aorta am Bogen jenseits des Abganges der linken Carotis.

Die Vaguserregung wurde entweder auf natürlichem Wege durch Dyspnoe oder durch Reizung der Nasenschleimhaut mit Rauch oder durch faradische Reizung des peripheren Stumpfes eines Vagus erzielt.

Durch die Dyspnoe oder die Rauchreizung der Nasenschleimhaut lassen sich bekanntlich beide für unsere Versuche in Betracht kommenden Umstände, die arterielle Drucksteigerung und die Vaguserregung gleichzeitig hervorrufen, nach Durchschneidung der Vagi nur die arterielle Drucksteigerung.

Es wurde nun zumeist so vorgegangen, dass zunächst geprüft wurde, ob die durch die Dyspnoe bezw. Nasenreizung ausgelösten beiden Umstände Extrasystolen hervorriefen; dann wurden die Vagi durchschnitten und nachdem durch faradische Reizung der Schwellenreiz ihrer Wirkung auf das Herz überhaupt bestimmt worden war, festgestellt, ob eines der erwähnten drucksteigernden Mittel an sich schon Extrasystolen hervorrief. Je nachdem dieses nun der Fall war oder nicht, wurde nun weiterhin geprüft, ob eine gleichzeitige Vagusreizung ein vermehrtes Auftreten von Extrasystolen oder überhaupt erst ihr Erscheinen veranlasste. Zumeist wurde bei diesen letztgenannten Versuchen als drucksteigerndes Mittel die Aortenabklemmung benutzt.

Ergebnisse.

Das wesentlichste Ergebniss der an 12 Kaninchen vorgenommenen Experimente war, dass in der That die Vagi einen fördernden Einfluss auf das Auftreten von Extrasystolen haben.

Es geht dies aus folgenden Thatsachen hervor:

1. Wenn bei Dyspnoe oder Nasenreizung Extrasystolen bezw. Bigeminien auftraten, so wurden sie zweifellos seltener oder waren eventuell garnicht mehr zu beobachten, wenn dieselben Eingriffe



— Dyspnoe oder Nasenreizung — nach Durchschneidung beider Vagi gemacht wurden.

2. Rief die arterielle Drucksteigerung nach der Vagotomie keine oder nur spärliche Extrasystolen hervor, so liess sich durch gleichzeitige periphere Vagusreizung erzielen, dass überhaupt Extrasystolen auftraten oder sie wesentlich zahlreicher (so in Form von continuirlichen Bigemini) erschienen, als ohne Vagusreizung.

Hierzu ist zu bemerken, dass die unter 2. beschriebene Thatsache im Allgemeinen nur bei jenen Thieren deutlich zu beobachten war, die schon bei noch erhaltenen Vagi unter dem Einfluss der Dyspnoe oder Nasenreizung ausgesprochene Extrasystolien zeigten. Letzteres war bei der Mehrzahl der Versuche der Fall, womit gleichzeitig gesagt ist, dass es bei einigen Thieren nicht gelang, durch die gewählten Eingriffe Extrasystolen zu bewirken. Die Ursache hierfür lag wohl zumeist in einer Schädigung des Thieres bei der Präparation z. B. durch Blutverluste, vielleicht auch in zu starker Curaresirung. Möglicherweise könnte auch die Art der Fütterung eine Rolle spielen; denn es wurde im Institut schon wiederholt beobachtet, dass jene Eingriffe im Winter bei Haferfütterung sicherer Extrasystolien auslösten als im Sommer bei Grünfutter; doch ist diese Beziehung zu der Art der Fütterung vorläufig nur eine Vermuthung.

Da das Auftreten von Extrasystolen ein Zeichen einer Erregungserscheinung ist, so scheint es — und das würde auch bei einer Nachprüfung der oben erwähnten Befunde zu beachten sein —, dass die Disposition zu Extrasystolen in dem Maasse geringer sein wird, als das Thier schon von vornherein weniger erregbar ist oder durch die verschiedenen operativen Eingriffe bezw. Curaresirung weniger erregbar wurde.

Was den Ausgangspunkt der Extrasystolen anbelangt, so ist darüber Folgendes zu bemerken: Wenn die Aortenabklemmung ohne Vagusreizung Extrasystolen hervorrief, so waren dies gewöhnlich ventriculäre. Die combinirte Wirkung der Drucksteigerung mit der Vaguserregung hatte zwar auch ventriculäre zumeist jedoch atrioventriculäre oder supraventriculäre Extrasystolen zur Folge. Ein deutlich verschiedenes Verhalten des rechten oder linken Vagus hinsichtlich ihres fördernden Einflusses auf die Extrasystolen konnte in diesen Versuchen nicht festgegestellt werden.

Als besonders bemerkenswerth seien ferner noch zwei Thatsachen hervorgehoben: Der fördernde Einfluss des Vagus auf das Auftreten von Extrasystolen war auch dann zu beobachten, wenn die frequenzändernde Wirkung der Vagusreizung nur eine sehr schwache war; allem Anschein nach spielt daher die frequenzvermindernde Wirkung der Vagi bei ihrem fördernden Einfluss auf die Extrasystolen keine Rolle.

Zweitens machte sich der extrasystolenfördernde Einfluss der Vagi oft auch noch einige Zeit bezw. überhaupt erst nach Sistirung der Reizung als Nachwirkung bemerkbar. Da in der Zeit der Nachwirkung nach Sistiren der Vagusreizung die Herzfrequenz wieder anstieg, so zeigte

auch diese, wie die oben erwähnte, Beobachtung, dass die frequenzvermindernde Wirkung der Vagi bei ihrem Einfluss auf die Förderung des Entstehens von Extrasystolen nicht in Betracht kommt.

Die Dauer der Nachwirkung war in den verschiedenen Versuchen verschieden lang; inwieweit sie von der Dauer und der Stärke der vorangehenden Vagusreizung abhängig war, wurde in dieser Untersuchungsreihe nicht weiter geprüft.

Wohl aber liess sich aus unseren Versuchen entnehmen, dass der extrasystolenfördernde Einfluss der Vagusreizung schon bei relativ schwacher Reizung sich geltend macht und dass eine stärkere Reizung schon bestehende Extrasystolen zum Verschwinden bringen kann, wie schon Hering angegeben hat.

Als Beleg für die angeführten Beobachtungen seien die folgenden Curvenbeispiele wiedergegeben.

Versuch vom 17. 6. Nachdem wir uns überzeugt hatten, dass Dyspnoe bei erhaltenen Vagi Extrasystolen hervorrief (atrioventriculäre), wurden beide Vagi durchschnitten. Hierauf wurde festgestellt, dass der Schwellenreiz für die Wirkung des linken Vagus bei Rollenabstand 18 lag. Während dieser Schwellenreizprüfung des Vagus traten keine Extrasystolen auf. Nun wurde die Aorta am Bogen jenseits des Abganges der linken Carotis während 20 Secunden abgeklemmt; auch bei diesem Eingriff traten keine Extrasystolen auf. Nach Lösung der Klemme wurde sie drei Minuten später wieder angelegt; 6 Secunden nachher erfolgte Reizung des linken Vagus bei Rollenabstand 18 in der Dauer von 4 Secunden. Während der Reizung traten in diesem Falle keine Extrasystolen auf, wohl aber 2 Secunden nach Sistiren der Reizung in der Form einer länger anhaltenden ventriculären Bigeminie. Darauf wieder Lösung der Klemme und Verschwinden der Extrasystolen. Etwa 1 Minute später neuerliche Abklemmung. Nun wurden die in Fig. 1 und 2 abgebildeten Curven gewonnen. Fig. 2 ist die unmittelbare Fortsetzung der Fig. 1; sie wurde von letzterer nur getrennt, da die Curvenreihe zur Reproduction sonst zu lang ausgefallen wäre.

Wie man aus Fig. 1 ersieht, löste jetzt Reizung des linken Vagus (wieder bei Rollenabstand 18) Extrasystolen aus und zwar in der Form ventriculärer Bigemini und Trigimini. Diese blieben in der Nachwirkungszeit so lange bestehen, bis, wie auf Fig. 2 zu sehen ist, eine stärkere Reizung (Rollenabstand 15) desselben Vagus die Extrasystolen zum Verschwinden brachte.

Besonders sei noch darauf hingewiesen, dass in Fig. 1 die Vagusreizung nur eine ganz geringe frequenzherabsetzende Wirkung hatte.

Zusammenfassung der Hauptergebnisse.

1. Die Erregung der Nervi vagi vermag bei gleichzeitig bestehender arterieller Drucksteigerung einen fördernden Einfluss auf das Auftreten von Extrasystolen auszuüben.
2. Die frequenzherabsetzende Function der Vagi spielt hierbei keine in Betracht kommende Rolle.
3. Der extrasystolenfördernde Einfluss der Nervi vagi macht sich oft nach einiger Zeit, zuweilen überhaupt erst nach Sistiren der Vagusreizung als Nachwirkung bemerkbar.
4. Die extrasystolenfördernde Wirkung tritt schon bei relativ schwacher Vagusreizung auf; stärkere Vagusreizung kann bestehende Extrasystolen zum Verschwinden bringen.



5. Ruft die combinirte Wirkung der arteriellen Drucksteigerung und der Vagusreizung Extrasystolen hervor, dann sind es zumeist supraventriculäre (atrioventriculäre oder auriculäre), seltener ventriculäre.

Erklärung der Curven auf Tafel XIX und XX.

Die Curven sind von links nach rechts zu lesen. Die oberste giebt die Contractionen des rechten Vorhofes (A), die nächste die des rechten Ventrikels (V), die dritte den Druck und die Pulse der Carotis (C) wieder. Die Linie unter dieser Curve ist die Abscisse. Die Zeit ist in Secunden verzeichnet. In Fig. 1 wurde der periphere Stumpf des linken Vagus bei RA 18, in Fig. 2 bei RA 15 gereizt.



XXXVI.

Zur Erklärung des Auftretens heterotoper Herzschläge unter Vaguseinfluss.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Prag).

Die Veranlassung, das im Titel bezeichnete Thema hier kurz zu behandeln, giebt mir vor allem die im Institut festgestellte Thatsache, dass der extrasystolenfördernde Einfluss der Nervi vagi bei arterieller Drucksteigerung unabhängig erscheint von ihrer frequenzherabsetzenden Function.

Da sich in diesen Versuchen ergab, dass die extrasystolenfördernde Wirkung schon bei sehr schwacher Vagusreizung (Schwellenreizung) auftrat, ist die Möglichkeit auszuschliessen, dass jene Wirkung etwa auf im Vagus verlaufende Acceleransfasern zu beziehen sei, denn letztere bedürfen zu ihrer Erregung viel stärkere elektrische Reize.

Demgemäss kann es sich bei der Discussion der in Rede stehenden Vaguswirkung nur darum handeln, dass der Vagus die heterotope Reizbildung zu fördern oder die Anspruchsfähigkeit des Herzens zu steigern oder beides gleichzeitig zu bewirken vermag.

Bezüglich des Einflusses der Nervi vagi auf die Anspruchsfähigkeit des Herzens liegen in der Literatur verschiedene Angaben vor; die verschiedenen Autoren fanden unter Vaguseinfluss theils eine Abnahme theils eine Zunahme der Anspruchsfähigkeit; erstere ist nach den übereinstimmenden Angaben nur bei starker Vaguserregung zu beobachten.

Eine Zunahme der Anspruchsfähigkeit unter Vaguseinfluss hat am Froschherzen besonders Engelmann[1]) beschrieben; unter Vaguseinfluss lösten schon schwächere künstliche Reize Extrasystolen aus, als ohne Vaguseinfluss; dass Engelmann diese primäre neurogene „positiv bathmotrope" Wirkung auf besondere bathmotrope Nerven bezog, deren Nachweis ich[2]) nicht als erbracht ansehen konnte, betrifft nur die Erklärung jener Beobachtungen.

Ich wies damals aber auch darauf hin, dass für den Nachweis einer von den übrigen Functionen der Herznerven unabhängigen Aenderung der Anspruchsfähigkeit des Herzens es nothwendig sei, letztere dann festzustellen, wenn die übrigen Functionen der Herznerven keine Aenderung zeigen.

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902 Suppl.

2) Pflügers Arch. Bd. 92. S. 391. 1902.



In der von Weiland[1]) abgebildeten Figur 1 trat die extrasystolenfördernde Vaguswirkung ein, ohne dass die anderen bekannten Vaguswirkungen in irgend in Betracht kommender Weise sich gezeigt hätten; dass der Vagus in diesem Fall (und anderen ähnlichen beobachteten Fällen) ausser der extrasystolenfördernden Wirkung überhaupt noch eine Wirkung hatte, ergab sich lediglich aus der ganz geringen frequenzändernden Wirkung, wovon man sich bei Besichtigung von Fig. 1 jener Mittheilung überzeugen kann.

Demnach hat es den Anschein, als ob jene Versuche den Beweis erbracht hätten, dass die Vagusreizung so gut wie unabhängig von den übrigen bekannten Vaguswirkungen die Anspruchsfähigkeit des Herzens zu steigern vermöchte. Dieser Nachweis ist jedoch auch bei diesen Versuchen nicht erbracht worden, denn wir haben es bei ihnen nicht mit der künstlichen Auslösung von Extrasystolen zu thun, bei der nur in der Stärke des gewählten Reizes ein Maass für die Anspruchsfähigkeit besitzen, sondern mit dem natürlichen Auftreten von Extrasystolen, für deren Erscheinen, wie erwähnt, nicht nur eine eventuelle Steigerung der Anspruchsfähigkeit des Herzens, sondern auch eine Förderung der heterotopen Reizbildung in Betracht zu ziehen ist.

Obgleich nun dieser Nachweis nicht erbracht ist, so könnte man es trotzdem für das Wahrscheinlichste halten, dass die extrasystolenfördernde Vaguswirkung lediglich auf der durch die Vaguserregung bedingten Steigerung der Anspruchsfähigkeit des Herzens beruht. Diese Annahme würde jedoch die weitere Annahme erfordern, dass die die heterotopen Systolen (Extrasystolen[2]) auslösenden Reize schon vor der Vaguserregung vorhanden waren und letztere nur ihre Wirksamkeit ermöglichte. Wenn man nun auch diese zweite Annahme vorläufig als eine mögliche bezeichnen muss, so scheint sie mir doch nur dann eine gewisse Berechtigung zu haben, wenn man die weitere Annahme macht, dass jene Reize heterotype, d. h. qualitativ verschieden von den Ursprungsreizen sind. Als solche heterotype Reize wären z. B. mechanische zu bezeichnen, wie sie wohl bei Drucksteigerungen entstehen könnten. So wie künstliche mechanische Reize, die zunächst unwirksam sind, wirksam werden können, wenn die Anspruchsfähigkeit des Herzens steigt, so könnte in ähnlicher Weise die arterielle Drucksteigerung unter Umständen solche unwirksame mechanische Reize bedingen, die erst wirksam werden, wenn durch einen anderen Umstand, wie z. B. Vagusreizung, die Anspruchsfähigkeit des Herzens gestiegen ist.

Eine andere von mir erwogene Erklärungsmöglichkeit ist folgende: Die die Extrasystolen auslösenden Reize sind heterotope Ursprungsreize; die arterielle Drucksteigerung kann solche unter Umständen schon für sich hervorrufen; in anderen Fällen genügt aber die arterielle Drucksteigerung hierzu nicht, dann kann eine entsprechende Vagusreizung die

1) Diese Zeitschrift. Bd. 9. Heft 3.

2) Als heterotope Systolen pflege ich alle Systolen zu bezeichnen, die nicht nomotope Systolen sind, d. h. nicht vom normalen Ausgangspunkt erfolgen, gleichgiltig, ob die die heterotopen Systolen auslösenden Herzreize Ursprungsreize oder natürliche Extrareize sind. Ob zwischen beiden letzteren Reizen überhaupt ein Unterschied zu machen ist, das ist die Frage, die mich schon mehrfach beschäftigt hat.



noch fehlende Bedingung zur Bildung heterotoper Ursprungsreize hinzufügen.

Diese Erklärung hat gegenüber der erstgenannten den Vorzug einfacher zu sein; ferner benötigt sie nicht die Annahme heterotyper, d. h. von den Ursprungsreizen qualitativ verschiedener Reize; sie hat ferner die Thatsache für sich, dass Vaguserregung unter Umständen sicher heterotope Automatie bewirken kann, und sie lässt sich gut mit der Vorstellung in Einklang bringen, die man sich über die Natur der Ursprungsreize des Herzens zu machen wohl berechtigt ist.

Bezüglich des letztgenannten Punktes sei folgendes kurz erwähnt: Unter einem Ursprungsreiz ist ein Vorgang zu verstehen, an dessen Zustandekommen sich eine Anzahl Umstände betheiligen, wie Wärme, Sauerstoff, gewisse Salze etc. und die Reizbildungssubstanz[1]). Unter letzterer ist nichts anderes gemeint, als das Substrat im Herzen, in oder an dem bezw. unter dessen Vermittelung sich jener Vorgang abspielt. Keiner der zur Reizbildung nöthigen Umstände kann für sich als Reiz angesehen werden, aber jeder dieser Umstände kann, wenn er zu den anderen schon vorhandenen Umständen hinzukommt, den Anlass zur Bildung von Ursprungsreizen geben.

Gewisse Umstände, die zum Auftreten heterotoper Ursprungsreize erforderlich sind, sind normaler Weise wohl immer vorhanden, wie z. B. Wärme, Sauerstoff und das Reizbildungssubstrat. Zu diesen mehr allgemeineren Umständen müssen noch specielle Umstände hinzukommen, damit es zur Ursprungsreizbildung kommt. Ein solcher specieller Umstand kann z. B. eine arterielle Drucksteigerung sein; oft genügt aber auch dieser Umstand nicht, sondern es muss noch ein weiterer hinzu kommen, wie z. B. eine Vaguserregung, dann erst kann die Ursprungsreizbildung vor sich gehen.

Wie erwähnt und bekannt spielen für die Ursprungsreizbildung im Herzen gewisse anorganische Salze eine grosse Rolle, so besonders Na-, Ca- und K-Salze. In der Ringer-Locke'schen Lösung, welche bekanntlich genügt, Warmblüterherzen wieder zu beleben und ihre Thätigkeit stundenlang aufrecht zu erhalten, sind jene Salze ungefähr in jenem Verhältniss vorhanden, wie es sich im Blutserum vorfindet. Wie das isolirte Säugethierherz auf eine Aenderung jenes Verhältnisses reagirt, hat hier im Institut im Jahre 1903 E. Gross[2]) studirt und dabei auch beobachtet, dass das Auftreten heterotoper Systolen besonders dann begünstigt wurde, wenn die Ca-Salze absolut oder relativ im Verhältniss zu den anderen Salzen der Lösung vermehrt waren.

W. H. Howell und W. W. Duke[3]) haben 1908 angegeben, dass Vagusreizung bei Hunde- und Kaninchenherzen den Kaliumgehalt der Durchströmungsflüssigkeit erhöhe. Sehen wir davon ab, dass Howell der Meinung ist, das entbundene Kalium erzeuge mittelbar die Hemmung, so könnte man, sofern das Entbinden des Kaliums richtig ist, vielleicht an-

1) Pflüger's Archiv. Bd. 141.
2) Pflüger's Archiv. Bd. 99. S. 264.
3) The Americ. Journ. of Physiol. XXI. 1. p. 51.



nehmen, dass durch die Entbindung des Kaliums das Calcium das Uebergewicht erhält, und dadurch das Auftreten heterotoper Ursprungsreize begünstigt wird.

Ob nun diese Vermuthung richtig ist oder nicht, jedenfalls weist jener Befund von Howell und Duke auf eine Aenderung des Salzverhältnisses hin, und diese Aenderung könnte mit der extrasystolenfördernden Wirkung einen Zusammenhang haben; allerdings könnte jene Aenderung des Salzverhältnisses vielleicht nur die Anspruchsfähigkeit des Herzens ändern und möglicherweise für die erst genannte Erklärung verwerthet werden, das bedarf noch der weiteren Prüfung.

Gegen jene eben geäusserte Vermuthung habe ich mir schon selbst den Einwand gemacht, dass die Menge Calcium, die durch die bei Vagusreizung entbundene Kaliummenge relativ vermehrt wird, gegenüber jener Menge Calcium kaum in Betracht kommt, die erforderlich ist, um heterotope Systolen durch Injection von $CaCl_2$ in die Blutbahn hervorzurufen. Immerhin darf man nicht vergessen, dass schon geringere Mengen Calcium genügen könnten, wenn schon andere Umstände vorhanden sind, welche das Auftreten heterotoper Systolen zu befördern vermögen. Diese Erwägung habe ich in der That experimentell bestätigt gefunden. Wie erwähnt, kann arterielle Drucksteigerung oder Calcium heterotope Systolen hervorrufen. Wie die hierzu nöthige Calciummenge in den verschiedenen Versuchen variirt, so auch der hierzu nöthige Grad der Drucksteigerung. Combinirt man beide Umstände, so ist, wenn die Drucksteigerung an sich noch nicht heterotope Systolen auslöst, nach meiner bis jetzt vorliegenden Erfahrung relativ viel weniger $CaCl_2$ nöthig, um letztere hervorzurufen, als wenn man nur $CaCl_2$ verwendet, was insofern nicht unerwartet ist, wenn man weiss, dass jeder dieser Umstände allein schon zur Hervorrufung heterotoper Systolen genügen kann.

Auch wenn bei Dyspnoe die combinirte arterielle Drucksteigerung und Vaguserregung keine Extrasystolen hervorruft, genügen oft schon relativ geringe Mengen, um sie dann auftreten zu lassen. Durchschneidet man dann die Vagi, so können die Extrasystolen ausbleiben, um wieder zu erscheinen, sobald man den peripheren Stumpf eines Vagus reizt; nimmt man aber die Vagusreizung nicht zu Hülfe, so braucht man jetzt vielmehr $CaCl_2$, um auch ohne Vagusreizung Extrasystolen hervorzurufen.

Es sei übrigens noch darauf hingewiesen, dass in den Versuchen von Weiland die durch die combinirte Wirkung der arteriellen Drucksteigerung und der Vaguserregung hervorgerufenen Extrasystolen überwiegend supraventriculare waren. Das stimmt zu der Thatsache, dass die Vagi auf die supraventricularen Herzabschnitte einen stärkeren Einfluss besitzen als auf die Kammern; je schwächer die Vagusreizung ist, desto geringer ist auch im Allgemeinen der sichtbare Effect auf die Kammern: wie in der Mittheilung von Weiland hervorgehoben ist, trat die extrasystolenfördernde Wirkung der Vagi schon bei relativ schwacher Vagusreizung auf.

Wie ich mehrfach schon anderwärts ausgeführt habe, gilt für das Kaltblüterherz wie auch für das Warmblüterherz, dass eine weitgehende



Unabhängigkeit der Reizbildung von der Anspruchsfähigkeit besteht, ein Umstand, den man gegen die Annahme anführen kann, dass bei dem Auftreten heterotoper Systolen eine Steigerung der Anspruchsfähigkeit eine wesentliche Rolle spielt.

Bekanntlich kann man Kammerautomatie durch stärkere Vagusreizung oder durch Ausschaltung der Function des Ueberleitungsbündels erzielen. In beiden Fällen pflegt es vor dem Auftreten der Kammerschläge zu einer präautomatischen Pause zu kommen. Diese Pause kann je nach den Umständen sehr verschieden lang sein, eventuell auch fast ganz fehlen[1]).

Ich habe nun schon im Jahre 1909 darauf aufmerksam gemacht, dass die Länge dieser Pause im Wesentlichen nur von der in den verschiedenen Fällen verschiedenen Zeit abhängen kann, die in dem jeweiligen Falle die Reizbildung in der Kammer bedarf, denn die Anspruchsfähigkeit der Kammern ist während der Pause zum mindesten nicht herabgesetzt. Demgemäss kann man die präautomatische Pause nicht dadurch erklären, dass keine entsprechende Anspruchsfähigkeit der Kammern vorhanden ist, sondern dadurch, dass die entsprechend anspruchsfähigen Kammern warten müssen, bis sich die Ursprungsreize in ihnen bilden. Verschiedene Umstände können die Entwickelung der Ursprungsreize in den Kammern (wie auch der supraventricularen Herzabschnitte) befördern; zu diesen Umständen gehört ausser Acceleransreizung, Digitalis, Adrenalin und anderen Stoffen, auch das Calcium.

Zum Schluss sei noch angeführt, dass wir in der propädeutischen Klinik schon bei einer ganzen Anzahl von Patienten die Beobachtung gemacht haben, dass Vagusdruck in Fällen, in denen sporadische Extrasystolie bestand, letztere sowohl während des Vagusdruckes als auch besonders in der Nachwirkungszeit zweifellos häufiger auftreten liess, eine Thatsache, welche auch klinisch die extrasystolenfördernde Vaguserregung documentirt. Hierüber soll alsbald eine specielle Mittheilung erscheinen.

1) Aehnlich verhält sich das Froschherz nach der ersten Stannius'schen Ligatur.



XXXVII.

Aus der propädeutischen Klinik der Deutschen Universität in Prag.

Klinische Beobachtungen über atrioventriculäre Automatie mit Bradycardie.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafel XXI.)

In der vorliegenden Mittheilung gelangen zwei Fälle von Bradycardie zur Besprechung, bei denen zeitweise die Bildung der den Herzschlag auslösenden Ursprungsreize nicht an der der Norm entsprechenden Stelle, sondern in der Gegend der Atrioventriculargrenze, und zwar gleichfalls in sehr langsamen Rhythmus erfolgte.

Fall I[1]).

(Auszug aus der Krankengeschichte.)

A. V., 25jährige Frau, machte vor $2^1/_2$ Jahren eine rheumatische Erkrankung durch, nach der Herz- und Allgemeinbeschwerden zurückblieben.

Herz- und Gefässbefund: Herzgrenzen etwas nach rechts verbreitert, Herzspitzenstoss in der Mamillarlinie deutlich fühlbar. Ueber der Herzspitze ein erstes Geräusch, ein zweiter Ton, ein langes praesystolisches Geräusch; über der Pulmonalis ein erstes Geräusch, ein stark accentuirter zweiter Ton; der zweite Aortenton nicht accentuirt. Herzschlagfrequenz 44 in der Minute; Puls gut gefüllt; Blutdruck 93 mm Hg (Riva-Rocci — Recklinghausen). Am Halse deutliche Venenpulsationen.

Lungenbefund: Ueber der linken Lunge vorn und hinten verschärftes Inspirium.

Im Harn etwas Eiweiss.

Uebriger Befund normal.

Patientin wurde am 26. 11. 1909 ambulatorisch untersucht, vom 14.—18. 12. 1909 lag sie auf der Klinik.

Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Bei der ambulatorischen Untersuchung der Patienten am 26. November 1909 wurde zunächst eine lange Arterienpulsreihe aufgenommen, deren Ende in Fig. 1 wiedergegeben ist.

1) Auf diesen Fall hat H. E. Hering in seinem Erlanger Referate „Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu den specifischen Muskelsystemen des Herzens“ (Verhandl. der Pathol. Gesellsch., 1910) auf S. 51 bereits hingewiesen.

Man sieht, dass auf Fig. 1 eine Bradysphygmie von etwa 40 Pulsen in der Minute vorhanden ist. Der Puls ist hierbei leicht unregelmässig, insofern, als die einzelnen Schläge bald ein wenig rascher, bald ein wenig langsamer erfolgen.

Die Pulsunregelmässigkeit entspricht völlig dem Bilde einer respiratorischen Arrhythmie. Unsere Vermuthung, dass es sich hier in der That um eine solche handelt, wird weiterhin durch den Umstand gestützt, dass bei Athemstillstand die Unregelmässigkeit verschwand. Leider wurde verabsäumt, gleichzeitig mit dem Arterienpuls die Athmung zu registriren, so dass wir den Nachweis für die Richtigkeit unserer Auffassung der vorliegenden Unregelmässigkeit, so wahrscheinlich sie auch erscheint, nicht erbringen können.

Unmittelbar anschliessend an die in Fig. 1 wiedergegebene Arterienpulscurve wurden bei Athemstillstand mehrere gleichzeitige Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses gemacht; in Fig. 2, 3 und 4 sind derartige Aufnahmen reproducirt.

Der Arterienpuls ist nahezu ganz regelmässig.

An der Venenpulscurve entsprechen jedem Arterienpuls zwei Erhebungen, von denen die erste weitaus grösser ist als die zweite.

Die erste Erhebung geht dem Cubitalpulse voran; hierbei ist das Intervall zwischen dieser Erhebung und dem Cubitalpulse bei den einzelnen Herzschlägen verschieden: das längste Intervall beträgt etwas mehr als 0,2 Secunden; das kürzeste beträgt etwa 0,06 Secunden. Die Dauer des längsten Intervalles entspricht der Dauer des Intervalles Vorhofwelle—Cubitalpuls in der Norm und es kann kein Zweifel bestehen, dass wir im vorliegenden Falle jene Wellen, die dem Cubitalpuls in dem erwähnten Intervalle von mehr als 0,2 Secunden Dauer vorangehen, als Vorhofwellen aufzufassen haben. Die kleine Erhebung, die mehr oder minder deutlich dem Gipfel dieser Wellen aufsitzt, scheint durch ihre zeitliche Beziehung als Carotiszacke charakterisirt.

Auch die übrigen Wellen, die dem Cubitalpuls in einem kürzeren Intervall vorangehen als es der Dauer des Intervalles a—cb in der Norm entspricht, lassen sich nicht anders deuten als Vorhofwellen. Denn nur bei dieser Auffassung wird die Erscheinung verständlich, dass diejenigen Wellen, die dem Cubitalpuls in einem besonders kurzen Intervall vorangehen, weitaus grösser sind als jene Wellen, die dem Cubitalpuls in einem dem normalen Intervall a—cb ganz oder wenigstens annähernd entsprechenden Zeitabschnitt vorangehen. Eine erhebliche Verkürzung des Intervalles a—cb ist der Ausdruck eines mehr oder minder gleichzeitigen Schlagens der Vorhofkammer und Kammer, wobei es, wie aus experimentellen und klinischen Untersuchungen allgemein bekannt, in Folge der Entleerungsbehinderung des Vorhofes nach der Kammer zu einer Vergrösserung des Auswurfes des Vorhofes nach dem Venensystem, zu einer Vergrösserung der Vorhofwelle kommt.

An einzelnen Stellen wird das Intervall a—cb so kurz, dass es der Dauer des Intervalls c—cb entspricht. Es macht dann den Eindruck, als ob die erste Welle des Venenpulses nicht aus einer Combination der a- und c-Welle, sondern nur aus der c-Welle bestände.



Die zweite von den beiden Wellen, die in der Venenpulscurve jedem Cubitalpuls entsprechen, beginnt eine geraume Zeit nach dem Beginn des Cubitalpulses und zeigt in ihrem aufsteigenden Schenkel einen Knick, der etwas vor den Beginn der dicroten Welle fällt. Die eben erwähnten zeitlichen Beziehungen charakterisiren diese Welle als v_{s+d}-Welle.

An einzelnen Stellen, da wo die a-Welle der cb-Welle in ganz besonders kurzem Intervall vorangeht, ist die v_{s+d}-Welle weniger deutlich ausgeprägt[1]).

Aus den vorhergehenden Ausführungen ergiebt sich, dass im vorliegenden Falle während der am 26. November vorgenommenen graphischen Untersuchung des Arterien- und Venenpulses:

1. die den Herzschlag auslösenden Reize zumeist an der Atrioventriculargrenze entstehen, insofern die zumeist vorhandene mehr oder minder starke Verkürzung des Intervalles a—cb auf eine mehr oder minder gleichzeitige Schlagfolge von Vorhof und Kammern hinweist;

2. die den Herzschlag auslösenden Reize nicht immer an derselben Stelle entstehen, insofern das Intervall verschieden stark verkürzt ist, gelegentlich auch die normale Dauer aufweist;

3. dieselben trotz des ganz sprunghaften Wechsels ihres Ursprungsortes bei Athemstillstand ohne nennenswerthe Rhythmusänderung mit einer Frequenz von 40 in der Minute erfolgen.

Weiterhin ist es sehr wahrscheinlich, dass der Rhythmus der atrioventricularen Ursprungsreize durch die von der Respiration abhängigen Tonusschwankungen des Vaguscentrums beeinflusst wird, da wir einerseits die bei Athmung registrirten Pulsunregelmässigkeiten kaum anders als respiratorische Unregelmässigkeiten zu deuten vermochten und anderer-

1) Nach den auf der propädeutischen Klinik gemachten Erfahrungen über die Gestaltung des Venenpulses bei Herzunregelmässigkeiten pflegt die v_{s+d}-Welle bei mehr oder minder gleichzeigem Schlagen von Vorhof und Kammer aus der Venenpulscurve meist ganz oder nahezu ganz zu verschwinden, wie dies auch schon Hewlett (Interpretation of the positiv venous pulse. Journal of med. Research. Vol. XVII, No. 1, 1907) hervorgehoben hat.

In meiner Mittheilung „Ueber das Verhalten des Venenpulses unter normalen und pathologischen Bedingungen“ (Diese Zeitschr., Bd. 5, S. 22 des Sep.-Abd.) habe ich auf Grund experimenteller Erfahrungen gezeigt, dass unter Umständen noch bei genau gleichzeitigem Beginn von Vorhof- und Kammercontraction die v_{s+d}-Welle vollständig ausgeprägt sein kann.

Die vorliegenden Curven bringen nun, wenn auch an ihnen eine Tendenz zur Abschwächung der v_{s+d}-Welle bei sehr kurzem a—cb-Intervall besteht, den Nachweis, dass auch beim Menschen bei starker Verkürzung des a—cb-Intervalles, das mit Sicherheit darauf hinweist, dass Vorhof- und Kammercontraction grösstentheils gleichzeitig ablaufen (genauere Angaben über die zeitliche Beziehung zwischen Vorhof- und Kammercontraction liessen sich in Ermangelung einer Herzstosscurve nicht machen), unter Umständen die v_{s+d}-Welle deutlich ausgeprägt sein kann. In diesem Falle gewinnt der Venenpuls bei atrioventriculärer Schlagfolge eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Venenpuls bei Vorhofasthenie und Vorhofflimmern.

Die deutliche Ausprägung der v_{s+d}-Welle, trotz mehr oder minder gleichzeitigem Schlagen von Vorhof und Kammer, darf man im vorliegenden Falle vielleicht in Zusammenhang bringen mit der hochgradigen Bradycardie.

seits allen Grund zu der Annahme haben, dass zur Zeit der bei Athmung registrirten Arterienpulsreihe das Herz ebenso grösstentheils atrioventriculär schlug als zur Zeit der unmittelbar nachher aufgenommenen gleichzeitigen Arterien- und Venenpulscurven bei Athemstillstand.

Während des klinischen Aufenthaltes der Patientin war zumeist gleichfalls eine hochgradige Bradysphygmie zu beobachten, nur gelegentlich wurden höhere Pulsfrequenzen verzeichnet; so ist am Aufnahmetage eine Pulsfrequenz von 78, am 17. December eine von 72 Schlägen in der Minute notirt.

Als am 16. December eine graphische Aufnahme des Arterien- und Venenpulses gemacht wurde, bestand wiederum eine Bradysphygmie von etwa 40 Schlägen in der Minute.

Die bei Athmung aufgenommenen Arterienpulsreihen zeigten eine Unregelmässigkeit, deren respiratorische Provenienz durch gleichzeitige Verzeichnung der Athmung sichergestellt wurde.

An den bei Athemstillstand aufgenommenen Arterien- und Venenpulscurven waren die einzelnen Arterienpulsperioden ganz gleich lang.

An der Venenpulscurve sieht man ganz normale Verhältnisse: die Vorhofwelle geht dem Cubitalpuls in einem Intervalle voraus, das etwas mehr als 0,2 Secunden beträgt. Die Schlagfolge von Vorhof und Kammern entspricht also vollständig der Norm (Fig. 5).

Fall II[1]).

Anamnestische Erhebungen auf Grund der Krankengeschichte des Garnisonspitales.

N. B., 22jähriger Soldat, hatte sich am 17. 5. 1911 in selbstmörderischer Absicht eine Schussverletzung beigebracht.

Bei der am selben Tage im Prager Garnisonspital vorgenommenen Untersuchung wurde das Vorhandensein eines etwa 4 Querfinger über dem rechten Jochbogen und und etwa 2 Querfinger hinter dem äusseren Rande der rechten Augenhöhle gelegenen, kaum linsengrossen, sternförmigen Defectes festgestellt. Die Ränder der Wunde waren geschwärzt; die Weichtheile in der Umgebung derselben etwas geschwollen, besonders gegen das Jochbein zu druckempfindlich.

Beim Einschnitt in die Gegend des Defectes lässt sich feststellen, dass der Schusscanal nach unten vorn verläuft, der Knochen im Bereiche etwa eines Kronenstückes unregelmässig zersplittert ist. Ein grosser, ziemlich rundlicher Splitter fand sich gegen die Schädelhöhle eingedrückt. Entfernung der Splitter nach Abmeisselung der Ränder des Knochendefectes. Die Dura war unversehrt; das Projectil wurde gegen den Processus orbitalis des Jochbeins zu liegend vorgefunden. Einführung eines Drainstreifens.

1) Auf diesen Fall wurde ich dadurch aufmerksam, dass mir Herr Doc. Reg.-Arzt Dr. Sträussler berichtete, im Garnisonlazareth liege ein Patient mit einer Schussverletzung und hochgradiger Bradycardie, wofür ich Herrn Doc. Sträussler auch noch an dieser Stelle bestens danken möchte.

Zu ganz besonderem Danke bin ich fernerhin verpflichtet dem vertretenden Spitalscommandanten, Herrn Oberstabsarzt Dr. Herz, für die bereitwilligst gegebene Erlaubniss, den Fall zu untersuchen, und dem Chefarzt der chirurgischen Abtheilung, Herrn Reg.-Arzt Dr. Schmidl, unter dessen Behandlung der Patient stand, für sein freundliches Entgegenkommen.

Sofort bei der Einbringung des Patienten in das Garnisonspital fiel eine Bradysphygmie auf; bei der Pulszählung wurden 36 Schläge in der Minute notirt.

Patient verblieb bis zum 2. 6. im Garnisonspital; in den ersten 10 Tagen schwankte die Pulsfrequenz zwischen 27 und 36, nur nach Herumgehen stieg sie etwas höher an: über 40. In den späteren Tagen wurden zumeist höhere Pulsfrequenzen festgestellt; am 1. und 2. 6. wurden sogar gegen 80 Pulse in der Minute gezählt.

Ausser der erwähnten Bradysphygmie war kein abnormer Befund aufgefallen, auch nicht bei einer genauen neurologischen Untersuchung, die Doc. Reg.-Arzt Dr. Sträussler vorgenommen hatte.

Ueber das Verhalten der Pulsfrequenz vor der Verletzung liess sich nichts eruiren.

Analyse der Arterien- und Venenpulscurven.

Am 21. Mai hatte ich Gelegenheit, bei dem Patienten im Garnisonspital eine graphische Untersuchung des Arterien- und Venenpulses vorzunehmen.

Da der Transport unseres klinischen Kymographion mit langer Schleife in das Garnisonspital zu umständlich erschien, verzichtete ich auf die Registrirung längerer Arterienpulsreihen und begnügte mich damit, auf dem kleinen Knoll'schen Kymographion mehrere gleichzeitige Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses bei Athemstillstand vorzunehmen.

In Figur 6 ist eine solche Aufnahme zu sehen.

Der Venenpuls ist nahezu ganz regelmässig, seine Frequenz beträgt 29 in der Minute.

An der Venenpulscurve entsprechen jedem Arterienpuls drei Erhebungen.

Die erste, weitaus grösste, beginnt etwa 0,06 Secunden vor Beginn des Cubitalpulses, die zweite etwa gleichzeitig mit der dicroten Welle des Cubitalpulses, die dritte ungefähr $1^1/_2$ Fünftel-Secunden nach Beginn der zweiten Erhebung; der Abfall der dritten Erhebung ist zumeist nicht deutlich ausgeprägt.

Wenngleich die Form der beschriebenen Wellen durchaus nicht einer Pulsation der Carotis entspricht, so erschien es mit Rücksicht auf die zeitlichen Beziehungen der Wellen zum Cubitalpuls doch noch erforderlich, mit Bestimmtheit auszuschliessen, dass die in Rede stehenden Wellen nicht etwa nur durch die Carotis der Venenpulscurve mitgetheilt seien.

Es konnte dies durch die genaue Inspection und Palpation jener Stelle geschehen, deren Pulsation verzeichnet wurde. Man konnte hierbei feststellen, dass die grosse Erhebung, die an der Venenpulscurve verzeichnet wurde, venösen Ursprungs war und sich an der betreffenden Stelle keine arterielle Pulsation tasten liess, die eine derartig grosse Erhebung hätte bedingen können.

Bei der weiteren Analyse der fraglichen Erhebung ist die Frage zu entscheiden, ob es sich lediglich um eine Kammerklappenwelle oder um die Combination einer solchen mit einer Vorhofwelle handelt.

Schliesst schon die Grösse und Form der Welle bei Fehlen jeglicher Stauung und Erscheinung einer Tricuspidalinsufficienz mit grosser Wahrscheinlichkeit die erste Alternative aus, so sprechen gegen dieselbe weiterhin



noch die Schwierigkeiten, die sich unter Voraussetzung der Richtigkeit dieser Alternative der weiteren Analyse des Falles entgegenstellen.

Unter der Voraussetzung, dass die fragliche Welle lediglich eine c-Welle ist, die Vorhofwelle im Venenpuls vollständig fehlt, kann es sich nach unseren bisherigen Kenntnissen nur um folgende drei Möglichkeiten handeln: Vorhofstillstand, Vorhofschwäche, Vorhofflimmern.

Für die Annahme eines so lang dauernden Vorhofstillstandes — sämtliche innerhalb eines Zeitraumes von etwa $1^1/_2$ Stunden aufgenommenen Curven zeigten dasselbe Verhalten — ist kein weiterer Anhaltspunkt vorhanden; auch die aus dem Thierexperiment gewonnenen Erfahrungen geben keinen Anlass, diese Möglichkeit zu discutiren.

Gegen die Annahme einer Vorhofschwäche spricht vor Allem der Umstand, dass an keiner der vielen Curven die geringste Andeutung einer an normaler Stelle erscheinenden Vorhofwelle zu sehen war, während an später aufgenommenen Curven eine sehr deutliche Vorhofwelle zu sehen ist, ein Beweis, dass der Vorhof — wenigstens während der Aufnahme letzterer Curven — keine Abschwächung seiner Contractionskraft zeigte.

Gegen die Annahme eines Vorhofflimmerns spricht, ganz abgesehen davon, dass man in der Venenpulscurve gar keine Andeutung einer Flimmerbewegung wahrnimmt, das Verhalten der Kammern. Wie bekannt, schlagen bei Flimmern der Vorhöfe die Kammern ganz unregelmässig; klinisch tritt uns diese Erscheinung als Pulsus irregularis perpetuus entgegen.

Es besteht allerdings auf den vorliegenden Curven eine Kammerfrequenz, wie sie bei Kammerautomatie beobachtet wird, und es wäre die Vorstellung möglich, dass hier das Vorhofflimmern mit Dissociation combinirt ist, wodurch die regelmässige Kammerbradysystolie erklärt wäre.

Nun wurden aber bei dem Patienten auch regelmässige Kammerfrequenzen beobachtet, die in ihrer Höhe durchaus nicht einer Automatie der Kammer entsprachen und ganz allmählich in solche Frequenzen übergingen, die einer Kammerautomatie entsprachen, ein Umstand, der mit der soeben geäusserten Vorstellung kaum vereinbar ist.

Aus allen den angeführten Gründen geht hervor, dass sich die fragliche Welle wohl nur als Combination der Carotiswelle mit einer Vorhofwelle denken lässt, die infolge der gleichzeitigen Kammercontraction eine sehr erhebliche Grösse aufweist.

Die der soeben besprochenen Welle folgende Welle muss als v_{s+d}-Welle aufgefasst werden. Ihr im Hinblick auf die dicrote Welle des Cubitalpulses etwas verspäteter Beginn lässt sich wohl durch den steilen Abfall der vorangehenden grossen Welle erklären.

Ueber die deutliche Ausprägung der v_{s+d}-Welle trotz gleichzeitigem Schlagen von Vorhof und Kammer verweise ich auf die anlässlich der Besprechung des Falles I gemachten Bemerkungen.

Die der v_{s+d}-Welle folgende Erhebung der Venenpulscurve ist auf die Stauung des venösen Stromes während der Herzpause zu beziehen.

Aus den vorstehenden Erörterungen geht hervor, dass zur Zeit der am 26. Mai gemachten Aufnahmen

1. die den Herzschlag auslösenden Reize auschliesslich an der Atrioventriculargrenze entstehen, und zwar wohl stets an der nämlichen Stelle, wie





aus der starken und bei allen Herzschlägen gleich grossen Verkürzung des Intervalles a—cb hervorgeht;

2. die den Herzschlag auslösenden Reize sich ganz regelmässig mit einer Frequenz von ca. 29 in der Minute entwickeln.

Am 29. Mai kam Patient ambulatorisch auf die propädeutische Klinik.

Aus den bei dem Patienten aufgenommenen Arterienpulscurven liess sich eine Frequenz von 38 Pulsen in der Minute berechnen.

Bei forcirter Athmung traten an der Arterienpulscurve deutliche respiratorische Frequenzänderungen auf.

In Fig. 7 sieht man eine an diesem Tage vorgenommene gleichzeitige Aufnahme des Arterien- und Venenpulses. Bei Aufnahme des letzteren wurde darauf geachtet, dass der Aufnahmetrichter an derselben Stelle aufgesetzt wurde, wie bei Aufnahme von Fig. 6 (über den Ansätzen des Sternocleidomastoideus).

Wie man aus der Venenpulscurve ersieht, geht in Fig. 7 die Succession von Vorhof und Kammer in normaler Weise vor sich.

Am 30. Juni kam Patient abermals auf die Klinik. Ich hatte Gelegenheit, sofort, nachdem er die zwei Stock hohen Treppen hinaufgestiegen war, seinen Puls zu zählen; die Frequenz betrug 112.

Als einige Zeit darauf der Arterienpuls graphisch aufgenommen wurde, bestand wiederum eine Frequenz von 38 Pulsen in der Minute.

Bei der Analyse der am 30. Juni aufgenommenen Curven ergaben sich dieselben Befunde wie bei der Analyse der Curven vom 29. Mai.

Sowohl am 29. Mai wie am 30. Juni wurde bei dem Patienten mehrmals der Vagusdruckversuch bei gleichzeitiger Verzeichnung des Arterien- und Venenpulses gemacht, um zu sehen, ob nicht etwa hierbei eine atrioventriculäre Schlagfolge auftritt. Es genügte zumeist ein verhältnissmässig geringer Druck, um eine erhebliche Pulsverlangsamung hervorzurufen. Eine atrioventriculäre Schlagfolge wurde hierbei nicht beobachtet.

Erörterung der Ergebnisse der Curvenanalyse.

Die durch die Curvenanalyse in beiden hier mitgetheilten Fällen festgestellte Thatsache des zeitweisen Vorkommens einer atrioventriculären Schlagfolge rollt die Frage nach der Genese dieser atrioventricularen Schlagfolge auf.

Geht man behufs Entscheidung dieser Frage den Bedingungen nach, unter denen die erwähnte Erscheinung auftrat, so fällt ins Gewicht, dass in beiden Fällen zur Zeit des Auftretens der atrioventriculären Schlagfolge eine sehr bedeutende Bradycardie bestand: im ersten Fall 40 Schläge, im zweiten 30 Schläge in der Minute.

Beide Fälle zeigten eine Bradycardie auch ausserhalb der Zeit des Auftretens der atrioventriculären Schlagfolge. Im ersten Falle konnten wir bei der nämlichen Frequenz, bei der atrioventriculäre Schlagfolge zu beobachten war, zu einem anderen Zeitpunkt normale Schlagfolge beobachten; im zweiten Falle hatten wir bei der Frequenz, bei der atrio-



ventriculäre Schlagfolge nachgewiesen wurde, niemals normale Succession beobachtet, doch sind unsere Aufnahmen zu selten gemacht worden, um aus dieser Wahrnehmung irgendwelche Schlüsse zu ziehen.

Als Ursache für die in den hier mitgetheilten Fällen vorhandene Bradycardie kann nur eine Steigerung des Tonus der frequenzhemmenden Vagusfasern in Betracht kommen.

Das Vorhandensein eines frequenzhemmenden Vagustonus in den hier besprochenen Fällen geht daraus hervor, dass sich bei ihnen eine inspiratorische Acceleration des Herzschlages nachweisen liess[1]).

Auch der bei beiden Fällen geführte Nachweis des Auftretens einer motorischen Acceleration, die bekanntermaassen ausser durch Erhöhung des Acceleranstonus durch eine Herabsetzung des Tonus der frequenzhemmenden Vagusfasern mit bedingt ist, spricht für das Vorhandensein eines Vagustonus.

Es entsteht nun die weitere Frage, ob sich eine Beziehung herstellen lässt zwischen der Steigerung des Vagustonus und dem Auftreten der atrioventriculären Schlagfolge.

Aus experimentellen Untersuchungen am Warm- und Kaltblüterherzen ist lange bekannt, dass unter dem Einflusse einer Vagusreizung von der Vorhofthätigkeit unabhängige Kammerschläge auftreten können[2]).

Im Jahre 1904 berichtet A. Lohmann[3]) ohne entsprechende Berücksichtigung der älteren einschlägigen Literatur, dass an Schildkröten- und Kaninchenherzen bei Vagusreizung unter Umständen atrioventriculäre Herzschläge auftreten, die er als Ausdruck einer Automatie der Brückenfasern deutet[4]).

Im Jahre 1906 theilt H. E. Hering[5]) „Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen" mit, bei denen er während faradischer und dyspnoischer Vagusreizung das Auftreten spontaner Kammerschläge und atrioventriculärer Herzschläge beobachtete, eine Erscheinung, die er so versteht, „dass diejenigen Stellen des Herzens, deren Automatie gerade am wenigsten durch die Vagusreizung beeinflusst wird, am leichtesten noch Ursprungsreize produciren können".

Aus den angeführten experimentellen Befunden geht hervor, dass Vagusreizung unter Umständen das Auftreten heterotoper, besonders atrio-

1) H. E. Hering, Die Unregelmässigkeiten des Herzens. Verhandl. des Congr. f. innere Medicin. 1906. — Die Functionsprüfung der Herzvagi beim Menschen. Münch. med. Wochenschr. 13. September 1910.

2) Vergl. H. E. Hering: „Ueber die gegenseitige Abhängigkeit der Reizbarkeit, der Contractilität und des Leitungsvermögens der Herzmuskelfasern und ihre Bedeutung für die Theorie der Herzthätigkeit und ihre Störungen.

3) A. Lohmann, Zur Automatie der Brückenfasern. Engelmann's Archiv. S. 431. 1904.

4) Im selben Jahre kam bei Untersuchungen am Froschherzen Brandenburg zu dem Ergebniss, dass Vagusreizung das Auftreten einer atrioventriculären Automatie bedingt, wenn sich das Herz im Zustande der Digitalalinvergiftung befindet. (Engelmann's Arch. Suppl. S. 214. 1904.)

5) H. E. Hering, Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen (1901). Diese Zeitschrift. Bd. 2. S. 525. 1906.



ventriculärer Automatie fordert, und wir sind auf Grund dieser experimentellen Erfahrungen wohl berechtigt, in den hier beschriebenen Fällen zwischen der atrioventriculären Schlagfolge und der Bradycardie insofern eine Beziehung herzustellen, als wir den gesteigerten Vagustonus, dessen Ausdruck die Bradycardie ist, als ein ursächliches Moment für das Auftreten einer atrioventriculären Automatie auffassen.

Bemerkenswerth für die Bildung einer Vorstellung über die Art und Weise, wie der Vagus das Auftreten einer heterotopen Automatie fördert, ist die Beobachtung, dass in Fall I bei derselben Herzschlagfrequenz einmal atrioventriculäre Automatie, das andere Mal nomotope Automatie vorlag. Es beweist dies, dass das Auftreten der heterotopen Automatie eine gewisse Unabhängigkeit zeigt von der Höhe des Tonus der frequenzhemmenden Vagusfasern.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit gewissen experimentellen Befunden, die kürzlich Weiland[1]) im Institute gemacht hat. Weiland konnte zeigen, dass bei Aortenabklemmung, wenn sie für sich allein keine Extrasystolen auslöst, unter Umständen durch eine faradische Vagusreizung Extrasystolen auftreten, die nach Abklingen der frequenzhemmenden Vaguswirkung noch eine Zeit lang bestehen bleiben.

Auch aus den an der propädeutischen Klinik bei Ausführung des Vagusdruckversuches gemachten Erfahrungen geht hervor, dass die im Anschluss an einen Vagusdruckversuch aufgetretenen Extrasystolen länger bestehen bleiben können, als die frequenzhemmende Vaguswirkung andauert[2]).

Besteht nach den vorausgehenden Ausführungen eine gewisse Unabhängigkeit zwischen dem Auftreten einer atrioventriculären Automatie und dem frequenzhemmenden Vaguseinfluss, so kann doch die einmal aufgetretene atrioventriculäre Automatie durch den Vagus frequenzhemmend beeinflusst werden.

Ohne hier auf unsere Kenntnisse über den letzten Punkt näher einzugehen, möchte ich nur bemerken, dass die Thatsache der Verlang-

1) W. Weiland, Experimentelle Untersuchungen an Säugethierherzen über den fördernden Einfluss der Vaguserregung auf das Auftreten von Extrasystolen. Diese Zeitschrift. Bd. 9. S. 486. 1911.

2) Wenn hier von einer gewissen Unabhängigkeit des Auftretens der heterotopen Automatie von der frequenzhemmenden Vaguswirkung gesprochen wurde, so soll damit, wie ich eigens hervorheben möchte, nicht gesagt sein, dass die letztere keinen fördernden Umstand für das Auftreten einer heterotopen Automatie darstellt.

Das Aufteten von Ventrikelautomatie nach Bündeldurchschneidung beweist, dass ein Herzabschnitt zu heterotoper Automatie veranlasst wird, wenn ihm eine Zeit lang keine Erregung auf dem Wege des Leitungsreizes zukommt. Wenn nun infolge der durch die Vaguswirkung bedingten Verlangsamung des Rhythmus der Ursprungsreize die tiefer gelegenen Herzabschnitte nur in sehr langen Intervallen vom Leitungsreiz getroffen werden, so befinden sich diese Herzabschnitte unter ähnlichen Bedingungen, wie die Kammer, wenn ihr infolge Durchschneidung des Uebergangsbündels kein Leitungsreiz zukommt. Es erscheint auf diese Weise wohl verständlich, dass der frequenzhemmenden Vaguswirkung eine das Auftreten heterotoper Automatie fördernde Rolle zukommt.



samung der Frequenz automatischer atrioventriculärer Herzschläge durch eine Vagusreizung aus verschiedenen bei Hunden erst kürzlich im Institut gewonnenen Curven überzeugend hervorgeht, wie an einer anderen Stelle mitgetheilt werden wird.

Dass in den beiden hier besprochenen Fällen eine frequenzhemmende Beeinflussung der atrioventriculären Automatie stattfindet, geht aus der während der atrioventriculären Schlagfolge bestehenden Bradycardie hervor; im 1. Falle spricht hierfür ferner der Umstand, dass wir eine Beeinflussung des Rhythmus der atrioventriculären Ursprungsreize durch die Athmung wahrscheinlich machen konnten.

Wir haben also in unseren Fällen eine zweifache Beziehung der atrioventriculären Schlagfolge anzunehmen, insofern als die Vaguserregung erstens Bedingungen schafft für das Auftreten der atrioventriculären Automatie, zweitens diese atrioventriculäre Automatie frequenzhemmend beeinflusst.

Wie bereits erwähnt wurde, änderte sich im Falle 1 der Ausgangspunkt des Ursprungsreizes, ohne dass irgend eine bemerkenswerthe Frequenzänderung auftrat. Die einzelnen Herzschläge gingen bald von dieser, bald von jener Stelle der Atrioventriculargegend, bald von dem normalen Ursprungsort aus, ohne dass sich die Periodenlänge der einzelnen Pulse nennenswerth änderte[1]).

Diese Erscheinung lässt sich wohl nur so verstehen, dass unter Einfluss des gesteigerten Vagustonus 1. verschiedene Stellen in der Atrioventriculargrenze eine nahezu ganz gleich hohe Automatie wie die normale Ausgangsstelle der Ursprungsreize erlangen, 2. die Reizbildung an der genannten Stelle nahezu vollständig synchron vor sich geht. Denn nur unter dieser Voraussetzung ist es erklärlich, dass ohne wesentliche Rhythmusänderung in Folge irgend welcher Umstände, die man sich als etwas raschere Reizbildung oder als geringfügigen Vorsprung in der Anspruchsfähigkeit vorstellen mag, bald die eine, bald die andere Stelle als Ausgangspunkt des den Herzschlag auslösenden Reizes fungirt.

Was die Pathogenese des gesteigerten Vagustonus in den von uns hier mitgetheilten Fällen anbelangt, so ergeben sich nur in dem zweiten Falle Anhaltspunkte, um sich eine Vorstellung über dieselbe zu bilden.

Dieser Fall zeigte die stärkste Verlangsamung des Pulses in den ersten Tagen nach der Schädelverletzung, was auf einen Zusammenhang zwischen letzterer und der Pulsverlangsamung hinweist.

Der Sitz der Verletzung ist derart, dass eine unmittelbare Beeinflussung des Vagus in seinem Verlaufe oder in seinen Centren durch die in Folge des Traumas entstandenen Veränderungen äusserst unwahrscheinlich erscheint.

Auf die weitere Analyse der Pathogenese des gesteigerten Vagustonus möchte ich hier nicht eingehen. Man könnte einerseits an eine

1) Es ist uns auch aus dem Thierexperiment bekannt, dass beim Auftreten atrioventriculärer Automatie dieselbe Herzschlagfrequenz bestehen bleiben kann, die vorher bei nomotoper Automatie vorhanden war.



Steigerung des Vagustonus in Folge einer Steigerung des Hirndruckes denken, eine Möglichkeit, die wohl erst nach Feststellung normaler Druckverhältnisse im Rückenmarkscanal mittelst einer Lumbalpunction als ausgeschlossen betrachtet werden kann, andererseits an eine reflectorische Beeinflussung des Vagustonus von der Wunde aus.

Es ist interessant, dass dieser Fall eine Zeit lang ganz regelmässige Herzschlagfrequenzen von etwa 30, ja selbst unterhalb 30 in der Minute zeigte, wie sie bei Dissociation der Vorhof- und Kammerthätigkeit in Folge Läsion des Uebergangsbündels beim Menschen beobachtet werden.

Das Auftreten einer so hochgradigen mehr oder minder lange Zeit andauernden Bradycardie unabhängig von einer Ueberleitungsstörung vom Vorhof zur Kammer lediglich in Folge eines frequenzhemmenden Einflusses des Vagus auf die Bildung der Ursprungsreize dürfte wohl nicht häufig zur Beobachtung gelangen; meines Wissens ist es bisher überhaupt nicht beschrieben worden. Mackenzie[1]) sagt in seinem Buch: „The study of the pulse“: „I doubt of the chambers ever contract rhythmically when the puls fulls below thirthy“. Wie aus seinen weiteren Ausführungen hervorgeht, meint er, dass es sich bei Pulsfrequenzen unterhalb 30 wohl immer um Pulsintermittenzen in Folge von Extrasystolen oder um Kammersystolenausfälle handelt.

Besprechung der einschlägigen klinischen Literatur.

Im Jahre 1909 veröffentlichte A. Belski[2]) in der Zeitschrift für klinische Medicin eine Mittheilung „Beobachtungen über atrioventriculäre Automatie im Verlauf der Infectionskrankheiten“.

Belski zeigt in dieser Mittheilung, an der Hand gleichzeitig aufgenommener Arterien- (bezw. Herzstoss) und Venenpulscurven, dass im Verlaufe von Infectionskrankheiten bei mehr oder minder hochgradiger Bradycardie gelegentlich atrioventriculäre Schläge zu beobachten sind, die manchmal vereinzelt, meist gruppenweise auftreten, seltener mehrere Stunden lang ausschliesslich vorhanden sind und während dieser Zeit nur dann und wann durch normale Schläge ersetzt werden. Die atrioventriculären Schläge erscheinen, wie Belski hervorhebt, in Bezug auf den Rhythmus der normalen Schläge niemals verfrüht, sondern meistens verspätet, ausnahmsweise behalten sie den Rhythmus der normalen Schläge bei.

Belski fasst das Auftreten der atrioventriculären Herzschläge, weil er deren extrasystolische Natur mit Rücksicht auf das Fehlen einer Vorzeitigkeit dieser Schläge gegenüber dem Rhythmus der normalen Schläge ausschliesst, als atrioventriculäre Automatie auf, und weist auf eine „unverkennbare Abhängigkeit dieses Symptomes vom N. vagus“ hin, da er in allen seinen Fällen beständige, zuweilen starke Bradycardie sah, und weiterhin zu Zeiten, in denen in seinen Fällen gelegentlich spontane atrioventriculäre Schläge vorhanden waren, solche durch Vagusdruck künstlich hervorrufen konnte.

1) E. Mackenzie, The study of the pulse. 1902. p. 134.

2) A. Belski, Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.



Belski hat also in Fällen von Infectionskrankheiten ganz ähnliche Befunde beobachtet, wie sie in den hier mitgetheilten Fällen beschrieben sind. Auch in der Deutung seiner Befunde stimmt er insofern mit uns überein, als er die atrioventriculäre Schlagfolge als Automatie auffasst und in Zusammenhang bringt mit dem N. vagus, ohne sich jedoch auf weitere Erörterungen über die Art und Weise dieses Zusammenhanges einzulassen.

Weiterhin wären noch einige in der Literatur niedergelegte Befunde zu besprechen, aus denen ein Zusammenhang des Auftretens heterotoper Automatie mit einer Vaguserregung hervorgeht.

Ich[1]) selbst habe im Jahre 1908 unter dem Titel „Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof“ einen Fall publicirt, bei dem es beim Vagusdruckversuch zum Auftreten von der Vorhofthätigkeit unabhängiger Kammerschläge kam.

Ich habe damals die Frage discutirt, ob es sich um von der Kammer oder von der Atrioventriculargrenze ausgehende Kammerschläge handelt, und kam im Hinblick auf den Umstand, dass sich der Rhythmus der Vorhofwellen zur Zeit der Kammerschläge nicht änderte, zu der Meinung, dass es sich um von der Kammer ausgehende Schläge handle.

Nachdem nun durch die hier mitgetheilten Fälle sowie durch die Beobachtungen Belski's erwiesen ist, dass die Ursprungsreize unter Umständen ohne nennenswerthe Aenderung ihres Rhythmus sich vorübergehend an der Atrioventriculargrenze bilden können, halte ich es wohl für möglich, die von der Vorhofthätigkeit unabhängigen Kammerschläge als atrioventriculäre Schläge aufzufassen.

K. F. Wenckebach[2]) bildet in dem ebenfalls im Jahre 1908 erschienenen dritten Theile seiner „Beiträge zur Kenntniss der menschlichen Herzthätigkeit“ in Figur 3 eine gleichzeitige Aufnahme von Herzstoss-, Venen- und Radialpuls ab während Druckes auf beide Vagi[3]), aus der gleichfalls das Auftreten heterotoper Automatie als Folge von Vaguserregung hervorgeht.

Man sieht auf der erwähnten Curve, wie es zur Zeit der durch die Vagusreizung bedingten Verlangsamung des Vorhofrhythmus erst zu einem Kammersystolenausfall, dann zu zwei spontanen Kammerschlägen kommt.

In einer im Jahre 1909 unter dem Titel „Irregular action of the heart in mitral stenosis: the inception of ventricular rhythm etc.“ erschienenen Mittheilung berichtet Thomas Lewis[4]) über einen Fall, der

---

1) J. Rihl, Klinischer Beitrag zur Kenntniss der Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof. Deutsches Arch. f. klin. Med. 26. Oct. 1908. Bd. 94. S. 286.

2) K. F. Wenckebach, Beiträge zur Kenntniss der menschlichen Herzthätigkeit. Engelmanns Arch. Suppl. S. 53. 1908.

3) Bei der Ausführung des Vagusdruckversuches gleichzeitig auf beide Vagi zu drücken, erscheint mit Rücksicht auf die Erfahrungen Thanhoffer's (Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 1875. No. 25) nicht räthlich; auf der propädeutischen Klinik wird der Vagusdruck immer nur einseitig ausgeführt.

4) Th. Lewis, Irregular action of the heart in mitral stenosis: the inception of the ventricular rhythm etc. Quarterly Journal of med. Vol. II. No. 8. p. 356. Juli 1909.



eine periodisch wiederkehrende Verlangsamung des Vorhofsrhythmus zeigt. Während der langen Vorhofperioden treten von der Vorhofthätigkeit unabhängige Kammerschläge auf, deren äusserer Ausgangspunkt (Kammer- oder Atrioventriculärgrenze) in Ermangelung eines gleichzeitig aufgenommenen Herzstosses sich schwer bestimmen lässt.

Th. Lewis verlegt den Ursprung dieser Schläge aus Gründen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, in die Kammer und führt sie als Ausdruck einer Kammerautomatie auf.

Die periodische wiederkehrende Verlangsamung des Vorhofrhythmus bezieht Lewis mit Recht auf Vaguseinfluss. Auf eine entsprechende Erörterung dieses Zusammenhanges des Auftretens der Kammerautomatie mit der Vaguserregung geht Lewis nicht ein.

Zusammenfassung.

In zwei Fällen von Bradycardie wurde auf Grund gleichzeitiger Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses das Auftreten einer atrioventriculären Schlagfolge niederer Frequenz nachgewiesen.

In dem einen Falle ist die Frequenz des Herzschlages zur Zeit der atrioventriculären Schlagfolge so niedrig, dass sie der Frequenz der automatisch schlagenden Kammer gleichkommt (ca. 30 in der Minute).

Es wird auf Grund experimenteller Erfahrungen begründet, dass die in diesen Fällen beobachtete atrioventriculäre Automatie durch Steigerung des Vagustonus bedingt ist.

Ferner werden verschiedene in der klinischen Literatur enthaltene Befunde besprochen, aus denen eine Beziehung zwischen Vaguserregung und dem Auftreten heterotoper Automatie hervorgeht.

Erklärung der Figuren auf Tafel XXI.

Fig. 1. Fall I. Cubitalpulsreihe bei Athmung.
Fig. 1b folgt unmittelbar Fig. 1a.
Fig. 2, 3, 4. Fall I. Atrioventriculäre Schlagfolge.
Fig. 5. Fall I. Normale Schlagfolge.
Fig. 6. Fall II. Atrioventriculäre Schlagfolge.
Fig. 7. Fall II. Normale Schlagfolge.

Cb = Cubitalpuls.
J = Venenpuls.
a = Vorhofwelle.
c = Carotiswelle.
v_s = Kammerstauungswelle.
v_d = Diastolische Welle.



XXXVIII.

Aus der dermatologischen Abtheilung der medic. Klinik zu Basel.

Experimentelle Studien über das Wesen der Jodoformidiosynkrasie.

(Nach zum Theil gemeinsam mit cand. med. **Bourgeois** ausgeführten Versuchen.)

Von

Dr. **Bruno Bloch** (Basel),

Docent für Dermatologie.

I.

Wir sind allgemein geneigt, Reactionen und Functionen eines Organismus, seien sie physiologischer oder pathologischer Natur, nicht nur als zutreffend für die jeweilen thatsächlich untersuchten Individuen anzusehen, sondern als im Princip für die ganze Thierart giltig, welcher das untersuchte Object angehört, falls identische Bedingungen vorliegen. Tausendfältige Erfahrung hat dieses Gesetz, auf dem ja die ganze experimentelle Physiologie und Pathologie beruht, immer wieder bestätigt.

Dass jedoch neben diesen fundamentalen und durchgreifenden Verhältnissen auch solche existiren, welche einem einzelnen Individuum, einer Familie, einer Rasse eigenthümlich sind, lehrt schon die allerprimitivste Beobachtung des täglichen Lebens und ist zu keiner Zeit in Zweifel gezogen worden. Gerade für die Pathologie ist ja dieser Umstand, eben so sehr in praktischer wie in theoretischer Beziehung, von grösster Tragweite.

Diese Thatsache der individuell verschiedenen Reactionsfähigkeit tritt uns nirgends frappanter, sinnfälliger vor die Augen als auf dem Gebiete der sogenannten Idiosynkrasien. Besagt doch dieser Ausdruck nichts anderes, als dass ein Individuum auf irgend ein exogenes oder endogenes Moment ganz anders reagirt als wir es — nach den Erfahrungen bei den anderen Individuen derselben Art — voraussetzen. Es ist begreiflich, dass solche Vorkommnisse, unerwartet und gänzlich überraschend wie sie sich einstellen, jedesmal das Staunen und das Interesse des Beobachters in ganz besonderem Maasse erregen. Auch sind ja solche Beobachtungen keineswegs selten. Seitdem Legionen neuer Heilmittel natürlicher oder synthetischer Art Eingang in die praktische Medicin gefunden haben, sind die Fälle von Idiosynkrasien, die früher in der Mehrzahl die Aufnahme von Nahrungsstoffen begleiteten, ins Unge-



heuere gestiegen, und wir können ruhig sagen, dass es eigentlich keinen Stoff giebt, der nicht gelegentlich einmal, der eine häufiger, der andere selten, bei einer Person ganz exceptionelle, aus dem Rahmen seiner gewöhnlichen Wirkungen ganz herausfallende Erscheinungen hervorrufen kann. Die Casuistik dieser „Nebenwirkungen" der Arznei- und Nährmittel ist dementsprechend auch eine ganz unübersehbare, zerstreut in sämmtlichen medicinischen Zeitschriften der Welt, zum Theil in grösseren Monographien — vor allem in dem bekannten Buche von Lewin — zusammengefasst.

Wir wissen beinahe von jedem der in der Medicin gebräuchlichen Stoffe, was er unter besonderen Umständen für Nebenerscheinungen macht, wir wissen insbesondere, dass ein und derselbe Stoff, z. B. das Jodkali, ausserordentlich mannigfaltige, individuell grundverschiedene Wirkungen haben kann, und dass die Kenntniss aller dieser Wirkungen praktisch von der grössten Wichtigkeit ist, weil sie oft für den Träger von sehr üblen Folgen begleitet sein können. Aber über das Wesen und das Zustandekommen dieser Wirkungen wissen, oder wussten wir, wenigstens bis vor kurzem, kläglich wenig. Man begnügte sich mit dem Namen Idiosynkrasie, der eigentlich gar nichts aussagt und mit Definitionen wie die oben gegebene, die nur Umschreibungen des unerklärlichen Thatbestandes sind. Das Räthsel der Idiosynkrasie schien, wenigstens mit unseren heutigen Methoden, nicht fassbar.

In dieses Dunkel haben erst die Untersuchungen Bruck's (1) Licht gebracht. Bruck konnte zeigen, dass bei der Idiosynkrasie, und zwar zunächst für Fälle von Schweinefleischidiosynkrasie, die sich in Eruptionen von urticariellen Quaddeln manifestirten, nichts anderes vorliegt als ein Specialfall von sogenannter Anaphylaxie. Er konnte den Beweis erbringen, dass sich die Erscheinungen in seinen Fällen vollkommen mit denjenigen decken, die überhaupt nach mehrfacher parenteraler Zufuhr von körperfremdem Eiweiss auftreten und die in den letzten Zeiten eine so vielfältige und fruchtbare Bearbeitung erfahren haben. Er ging aber noch einen bedeutsamen Schritt weiter, indem er auch die eigentlichen Arzneiexantheme in den Kreis seiner Untersuchungen zog und sich die Frage vorlegte, ob nicht auch diese letzter Dinge der richtigen Anaphylaxie zuzurechnen seien. Es liegt auf der Hand, und ist auch von Bruck (2) sofort klar erkannt und auseinandergesetzt worden, dass der Lösung dieses Problemes eine principielle Wichtigkeit zukommt. Alle bisherigen Anaphylaxiebeobachtungen und Studien waren an Körpern gemacht worden, deren chemische Constitution nicht bekannt ist, und die man nicht vom Eiweiss oder doch von eiweissähnlichen Substanzen unterscheiden konnte.

Damit im Einklang waren die ersten Mittheilungen von Bruck über Schweinefleischidiosynkrasie und auch die spätern über das Zustandekommen der abnormen Tuberculinexantheme.

Die ganze Auffassung vom Wesen der Anaphylaxie musste jedoch erheblich revidirt werden, wenn es gelang zu zeigen, dass auch chemisch so einfach gebaute Körper, wie wir sie in den meisten

Arzneimitteln vor uns haben, unter Umständen als echte Antigene auftreten können[1]).

Der erste Arzneistoff, dem sich Bruck zuwandte, war das Jodoform. Ihm allein sollen die folgenden Ausführungen gelten.

Das grundlegende Experiment Bruck's war folgendes: Einem Patienten war äusserlich Jodoformäther (in den Präputialsack) applicirt worden. Bald darauf traten mit hohem Fieber und Allgemeinerscheinungen Schwellungen der mit Jodoform behandelten Haut und ihrer Umgebung und ein ausgedehntes hämorrhagisches Exanthem auf.

Es wurde nun dem Patienten Blut entnommen und das Serum, zu je 5 ccm, 3 gesunden Meerschweinchen subcutan eingespritzt. Nach 24 Stunden erhielt jedes Meerschweinchen, und zugleich eine Anzahl von Controlthieren je 0,33 g Jodoform pro Kilogramm Körpergewicht subcutan injicirt. Von den 3 vorbehandelten Thieren zeigten zwei 5 Minuten post injectionem typische Anaphylaxiesymptome, eines nur leichte Dyspnoe. Die 7 Controlthiere (darunter je eines mit normalem Menschenserum, eines mit Pferdeserum und eines simultan mit einem Jodoform-Patientenserumgemisch gespritzt) blieben gesund. Sämmtliche Thiere hatten sich nach 24 Stunden erholt, gingen aber (auch die nicht vorbehandelten) am 3.—14. Tag post injectionem an Jodoformvergiftung zu Grunde.

Ein zweiter, analoger Versuch, angestellt mit dem Serum eines Patienten, der an typischer („ekzemähnlicher") Jodoformdermatitis litt, ergab ein völlig negatives Resultat.

Ueber einen weiteren Fall von gelungener Uebertragung einer Jodoformidiosynkrasie durch das Serum eines gegen Jodoform und Jodkali abnorm empfindlichen Menschen auf Meerschweinchen berichtet kurz darauf Klausner (3).

Das Serum stammte von einem Patienten, bei welchem cutane Jodoformapplication eine ekzemartige Dermatitis und zugleich das Bild einer Jodakne, innere Jodkalidarreichung ein scarlatiniformes, diffuses Erythem hervorgerufen hatte. Es erhielt ein Meerschweinchen 5 ccm Patientenserum und ein anderes 5 ccm Normalserum. Nach 24 Stunden wurde beiden Thieren zusammen mit einem dritten, nicht vorbehandelten Controlthier, je 0,3 g Jodoform pro Kilogramm Körpergewicht (als 33 proc. Oelemulsion) injicirt. Der Effect war, dass das erste Thier 2 Stunden post injectionem unter Dyspnoe erkrankte, zu der sich dann noch eine Parese der hinteren Extremitäten gesellte, und schliesslich nach 12 Stunden verendete, während die andern beiden Thiere gesund blieben.

Gegen diesen Versuch liesse sich einwenden, dass die Anzahl der Thiere, mit welchen experimentirt wurde, viel zu gering erscheint, als dass der Zufall mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden könnte. Ausserdem muss bei Klausner sowohl als bei Bruck die auffallend

1) Wenn man nicht zu der — von Bruck geäusserten — bis jetzt doch recht wenig begründeten und nicht einmal wahrscheinlichen Hilfshypothese greifen will, dass in diesen Fällen nicht das Medicament, sondern das durch dasselbe modificirte, „körperfremd" gewordene Eiweiss des idiosynkrasischen Organismus das eigentliche Antigen darstellt.



grosse Antigenmenge, die ganz nahe an die letale Dosis heranreicht, auffallen[1]). Trotzdem sind die Krankheitserscheinungen bei den Bruck'schen Thieren keine hochgradigen; denn nach 24 Stunden ist bereits Erholung eingetreten, während man eigentlich bei so grossen Dosen sofortigen Tod erwarten müsste.

Trotz dieser Bedenken halte ich die Schlussfolgerung der beiden Autoren, dass in ihren Fällen eine passive Uebertragung einer abnormen Arzneiempfindlichkeit auf Meerschweinchen vorliegt, für berechtigt. Eine ganz andere Frage ist es jedoch, ob nun damit auch bewiesen ist, dass die echte Jodoformidiosynkrasie in ihrem Wesen nichts anderes darstellt als eine typische Anaphylaxie.

Der Untersuchung dieser Frage sollen die folgenden Ausführungen gewidmet sein.

Zunächst muss auffallen, dass in keinem der beiden positiven Fälle eine echte, reine Jodoformidiosynkrasie vorliegt.

Unter echter Jodoformidiosynkrasie verstehen wir seit den grundlegenden Beobachtungen Neisser's (4) eine nach externer Jodoformapplication auftretende acute Dermatitis, die mit starker Röthung, Schwellung, Knötchen-, Bläschen- und Blasenbildung der afficirten Hautparthie, und manchmal sehr ausgedehnter, benachbarter und entfernter Hautflächen, einhergeht. Das klinische Bild gleicht vollkommen dem eines acuten, oder peracuten Ekzems, vielleicht mit einer hervorstechenden Neigung zur Vesiculation.

Diese Erscheinungen haben wir vor Augen, wenn wir von Jodoformidiosynkrasie, von Jodoformdermatitis reden. Dass der gleiche Stoff manchmal auch andere Krankheitssymptome hervorrufen kann, einfache oder hämorrhagische Erytheme, Akneknötchen etc., ist seit langem bekannt. Aber diese Exanthemformen sind nie als typische Jodoformidiosynkrasie aufgefasst worden wie die Dermatitis; sie werden auch viel seltener beobachtet als diese.

Wenn wir nun die Bruck-Klausner'schen Fälle daraufhin ansehen, so stossen wir zunächst auf die überraschende Thatsache, dass der einzige Fall (III von Bruck), der diesem klassischen Typus der Jodoformidiosynkrasie entspricht, ein negatives Versuchsresultat ergeben hat. Der positive (I Fall von Bruck weist hingegen als Ausdruck der Jodoformidiosynkrasie ein hämorrhagisches Exanthem auf, keine ekzematöse Dermatitis, kann also nicht ohne Weiteres als Beweis dafür angesehen werden, dass die klassische Jodoformidiosynkrasie als Anaphylaxie angesehen werden muss. Ebensowenig trifft das für den positiven Klausner'schen Fall zu. Dieser Patient weist nicht nur eine Jodoform-, sondern auch eine ausgesprochene Jod(kali)idiosynkrasie auf; das Zusammentreffen dieser beiden Idiosynkrasien an demselben Patienten muss als ein rein zufälliges betrachtet werden; oder wir müssen annehmen, dass nur eine einheitliche Jodidiosynkrasie vorliegt und dass das im Jodoform wirksame Moment durch das aus dem CHJ_3-Molekül abgespaltene Jod reprä-

1) Das zeigt sich z. B. deutlich darin, dass sämmtliche Controlthiere Bruck's am 3.—14. Tage an Jodoformintoxikation zu Grunde gingen.



sentirt wird. Jedenfalls lässt sich aus dem Versuch nicht entscheiden, was mit dem Serum übertragen worden ist, ob ein Jodoform- oder ein Jodantikörper. Die späteren Versuche Klausner's über die Uebertragung der Jodkaliidiosynkrasie lassen aber die letzte Annahme als wahrscheinlich erscheinen. Auf keinen Fall dürfen wir Jodoformidiosynkrasie und Jod- resp. Jodkaliidiosynkrasie miteinander identificiren. Das hat uns die klinische Beobachtung längst gelehrt, die uns zeigt, dass diesen beiden pathologischen Processen ein ganz verschiedener Symptomencomplex zukommt und dass sie nur ausnahmsweise beim gleichen Individuum zusammentreffen. Ob bei Bruck vielleicht auch eine Jodidiosynkrasie vorgelegen hat, lässt sich nachträglich natürlich nicht mehr entscheiden. Soviel aber ist sicher: aus den beiden citirten Fällen lässt sich die Schlussfolgerung, die Jodoformidiosynkrasie sei identisch mit einer Anaphylaxie, nicht mit Sicherheit ableiten.

Bruck selber ist sich dessen wohl bewusst und spricht sich sehr vorsichtig aus, indem er sagt: „Die Verhältnisse dürften hier viel zu complicirt liegen, als dass man eine einheitliche Erklärung erwarten könnte. Man wird nicht nur, was die Arzneidermatosen im weitesten Sinne betrifft, jedes Medicament für sich einer genauen Prüfung unterziehen, sondern auch innerhalb der einzelnen „Idiosynkrasien" Unterschiede machen müssen etc."

Angesichts dieser Sachlage schien es mir vor allem nöthig, weiteres Thatsachenmaterial zur Klärung der Frage herbeizuschaffen. Es musste zunächst einmal untersucht werden, ob es überhaupt gelänge, in Fällen von typischer Jodoformidiosynkrasie die abnorme Reactionsfähigkeit mit dem Serum auf Thiere zu übertragen. Dieser Beweis war ja, wie aus den obigen Ausführungen hervorhget, noch keineswegs erbracht worden, weder von Bruck noch von Klausner.

Es standen mir für diesen Versuchszweck drei Jodoformidiosynkratiker zur Verfügung.

A. Patient L., 46 Jahre alt, Tagelöhner. Die Abnormität des Mannes wurde schon vor 20 Jahren entdeckt, als er wegen einer Hautverbrennung mit Jodoformpulver behandelt wurde. Es wurde damals eine sehr heftige, mit grossen Blasen einhergehende Entzündung des mit Jodoform bestreuten Hautbezirkes, sowie grosser benachbarter Strecken beobachtet, die auf geeignete Behandlung hin in kurzer Zeit ausheilten.

Vor drei und vor einem Jahre dieselben Erscheinungen, wieder nach Behandlung verletzter Stellen mit Jodoform. Als sich Patient am 30. Mai 1910 wieder mit einer Verletzung in der chirurgischen Poliklinik einfand, vermied man, gewitzigt durch die früheren Erfahrungen, ihm Jodoform zu appliciren. Trotzdem kam er anderen Tages mit einer ausgedehnten Dermatitis wieder. Es stellte sich dann heraus, dass in seiner unmittelbaren Nähe einem anderen Patienten Jodoform eingestäubt worden war. Die wenigen Stäubchen, die dabei auf ihn geflogen waren, hatten genügt, um eine mittelschwere Dermatitis zu erzeugen, wegen deren er auf die dermatologische Klinik verwiesen wurde. Das Bild, das seine Haut an beiden Händen und Vorderarmen, besonders links, bot, war ein typisches: ausgedehnte, sehr erhebliche Schwellung und Röthung, massenhaft dicht stehende, rothe, stecknadelspitzengrosse und grössere Knötchen und Bläschen, zum Theil auch grössere — bis zu Haselnussgrösse — prallgefüllte Blasen. Es wurde dann, zur Bestätigung der Diagnose, dem Patienten an



verschiedenen Hautstellen kleine Stückchen Jodoformgaze befestigt. Der Erfolg war, dass überall dort, wo Jodoformgaze gelegen hatte (die Verweildauer betrug 1 bis 12 Stunden) eine heftige Dermatitis unter dem Bilde eines acuten papulo-vesiculösen Ekzems auftrat, die nach 24—48 Stunden ihren Höhepunkt erreichte, an einigen Stellen zu intensiven Nässen führte und dann allmählich abheilte.

Am 9. Juni 1910 wurde der Versuch der Uebertragung der Idiosynkrasie auf Meerschweinchen gemacht.

Um den Versuch von vornherein auf eine etwas breitere Basis zu stellen, wurde, von dem Gedanken ausgehend, dass sich der Antikörper vielleicht nicht im Serum allein, sondern im Gesammtblut und vor allem im empfindlichsten Organ, in der Haut, stärker concentrirt befinden könnte, nicht nur Serum allein, sondern auch Gesammtblut und Hautpresssaft injicirt.

Es erhielten injicirt Meerschweinchen:

1. 390 g schwer: 4 ccm inactives Patientenserum subcutan.
2. 380 g schwer: 4 ccm actives Patientenserum subcutan.
3. 400 g schwer: 8 ccm einer 20proc. Lösung des Gesammtblutes in 1 prom. Natriumcarbonatlösung (entsprechend 1,6 ccm nativem Gesammtblut).
4. 400 g schwer: 6 ccm derselben Lösung.
5. 390 g schwer: 3 ccm Hautpresssaft.

   Der Hautpresssaft war so hergestellt worden, dass ein 1 : 2 cm grosses Hautstück (Epidermis + Corion), das dem Patienten excidirt worden war, intensiv mit Kieselguhr in physiologischer NaCl-Lösung verrieben worden war, so dass die Gesammtmenge 10 ccm betrug. Die ganze äusserst fein zerriebene, homogene, dünnflüssige Masse wurde filtrirt. Das Filtrat bezeichne ich als Hautpresssaft.
6. 370 g schwer: 2 ccm Hautpresssaft.
7. 380 g schwer: 2 ccm Hautpresssaft + 3 ccm Serum, die zusammen über Nacht im Eisschrank gestanden hatten.
8. 375 g schwer: 3 ccm Normal-Menschenserum (inactiv).
9. 395 g schwer: 4 ccm Normal-Menschenserum (activ).

24 Stunden später wurde jedem Thier und ausserdem zwei nicht vorbehandelten von je 400 g Gewicht je 2 ccm einer 5proc. Jodoformöllösung (= 0,25—0,24 g Jodoform pro 1 kg Körpergewicht) subcutan injicirt.

Das Resultat war ein vollständig negatives. Sämmtliche Thiere blieben am Leben; weder unmittelbar nach der Injection, noch in den darauffolgenden Stunden und Tagen machten sich irgend welche als Anaphylaxiesymptome zu deutenden Erscheinungen bemerkbar. Eines der constantesten Anaphylaxiesymptome ist bekanntlich der von Pfeiffer entdeckte anaphylaktische Temperatursturz; auch er fehlte, wie fortlaufende Rectalmessungen ergaben, bei den injicirten Thieren vollständig.

B. Hr. B., cand. med. Es handelt sich hier um einen sicheren Fall von erworbener Jodoformidiosynkrasie; denn der Vater des Collegen, der Apotheker ist, versichert des Bestimmtesten, dass der Sohn in der Jugend das Jodoform, das verschiedentliche Male bei ihm angewandt worden sei, stets gut ertragen habe. Erst seit einigen Jahren bildete sich eine immer stärker werdende Idiosynkrasie gegen das Jodoform aus.

Wie wir in zahlreichen Versuchen feststellen konnten, liegt auch hier ein typisches Beispiel von Jodoformidiosynkrasie vor. Jodoform, in



jeglicher Form und Concentration, erzeugt, auf die äussere Haut applicirt, eine heftige papulo-vesiculöse Dermatitis.

Am 27. Juli 1910 wurde durch eine Venaesection Blut entnommen.

Es erhielten:

1. Meerschweinchen von 420 g 4,5 ccm Serum (activ) intraperitoneal injicirt.
2. " " 4,0 g 4,0 " " (inactiv) intraperitoneal injicirt.
3. u. 4. Meerschweinchen von 450 g je 4,5 ccm Normalserum (activ) intraperitoneal injicirt.

24 Stunden später wurde jedes Thier mit je 3 ccm einer 5proc. Jodoformöllösung gespritzt.

Das Resultat der Temperaturmessungen im Rectum findet sich auf der folgenden Tabelle verzeichnet:

	Vor der Injection	Nach der Injection			
		30 Min.	60 Min.	90 Min.	150 Min.
1. Jodoform-Serum	39,4	39,2	39,6	39,6	39,5
2. "	39	39	39	39,5	39,7
3. Normal-Serum	39,4	39,3	39,2	39	39,2
4. "	39,2	39,1	39	39,2	39

Der anaphylaktische Temperatursturz ist also vollständig ausgeblieben. Und ebenso machten sich auch keine sonstigen für Anaphylaxie charakteristischen Symptome bemerkbar. Die Thiere blieben, nachdem sie sich von dem ersten Shock der Injection erholt hatten, munter, und gingen erst in den folgenden Wochen — an Jodoformintoxication — zu Grunde.

C. Graber, Handlanger, 48 Jahre alt. Es handelt sich hier um eine sehr hochgradige Form von Jodoformidiosynkrasie. Sie bildet das Hauptobject aller in dieser Arbeit, besonders deren zweitem Theil, niedergelegten Versuche. Selbst ausserordentlich geringe Mengen von Jodoform — einige Stäubchen aus einem Stück Jodoformgaze z. B. — erzeugen intensive Dermatitiden. Sie tragen alle den Charakter des peracuten Ekzems mit mächtiger Schwellung und Röthung, Bildung von massenhaften, dichtstehenden Knötchen, Bläschen und grösseren Blasen, verbunden mit heftigem Juckreiz.

Die klinische Form, unter welcher die Jodoformidiosynkrasie auftrat, war, wie in den beiden vorhergehenden Fällen, stets das einer reinen Dermatitis. Akne, Purpura und Aehnliches konnten nie beobachtet werden. Jodkali wurde, innerlich und äusserlich, anstandslos ertragen.

Am 18. 10. 1910 wurde der Uebertragungsversuch eingeleitet. Es erhielten:

1. Meerschweinchen von 550 g 5 ccm actives Patientenserum intraperitoneal,
2. " " 570 g 5 " " " subcutan,
3. " " 525 g 5 " " " "
4. " " 465 g 5 " inactives " "
5. " " 410 g 5 " actives Normalserum "
6. " " 515 g 5 " " " "

24 Stunden später wurden jedem Thier so viel Jodoform in 5proc. Lösung in Ol. Olivarum injicirt, dass genau 0,33 g auf 1 kg Thiergewicht kamen.



In der folgenden Tabelle gebe ich zunächst die Temperaturwerthe wieder:

	Vor der Injection	Nach der Injection			
		35 Min.	65 Min.	95 Min.	125 Min.
1. 5 ccm Jodoform-Serum . . .	39,4	38,9	39,7	40	40
2. 5 „ „ . . .	39,9	39	39,5	39,8	39,6
3. 5 „ „ . . .	39,5	39	39,8	39,8	40,1
4. 5 „ „ . . .	39,5	39,4	39,5	39,5	39,4
5. 5 „ Normal-Serum	39,7	39	39,3	39,6	39,1
6. 5 „ „	39,6	39,2	39,4	38,4	39,3

Es lässt sich also auch in dieser Versuchsreihe ein Einfluss auf die Temperatur nicht constatiren. Und wie mit dem Temperatursturz so verhielt es sich auch mit den übrigen Anaphylaxiesymptomen. Sie fehlten vollkommen. Die Thiere gingen zum Theil, vorbehandelte wie andere, in den folgenden Tagen und Wochen an Jodoformintoxication zu Grunde. Am Tage der Injection selber aber waren sie noch munter, zeigten jedenfalls weder Dyspnoe, noch Lähmungen.

Meine Versuchsresultate führen also zu demselben Ergebniss wie der zweite Versuch Bruck's. Sie demonstriren, dass sich — wenigstens bei der eingehaltenen Methodik, welche die bei Anaphylaxieübertragungsversuchen allgemein übliche ist — die Jodoformidiosynkrasie des Menschen nicht mit dem Serum auf Meerschweinchen übertragen lässt. Es müssen bei den beiden anscheinend gelungenen Experimenten (je einem von Bruck und Klausner) demnach ganz besondere Verhältnisse vorgelegen haben. Damit stimmt nun überein, dass diese beiden positiven Fälle sich auch klinisch, wie schon bemerkt, von den vier negativen unterscheiden. Sie zeigen entweder ganz andere Hauterscheinungen (Bruck), oder betreffen ausserdem Jodkali-überempfindliche Menschen (Fall Klausner), nicht aber das reine Bild der klassischen Jodoformidiosynkrasie, die sich lediglich in acuter Dermatitis äussert. Ob auch bei Bruck eine Jod- (nicht Jodoform-)Idiosynkrasie vorgelegen hat, lässt sich hier nachträglich nicht mehr feststellen. Die Möglichkeit, dass wir zu unterscheiden haben zwischen einer als echte Anaphylaxie aufzufassenden, übertragbaren Jod- und einer nicht übertragbaren, im Wesen verschiedenen Jodoformidiosynkrasie, ist jedenfalls vorhanden und die einfachste und ungezwungenste Erklärung der bisherigen Versuchsergebnisse. Sie ist einer Entscheidung durch's Experiment sehr wohl zugänglich und wird sich lösen lassen, sobald einmal eine genügende Anzahl von Fällen in analoger Weise untersucht sind.

Natürlich beweisen die negativen Resultate nur, dass die Uebertragung der Jodoformidiosynkrasie mit der eingeschlagenen Technik nicht demonstrirbar, die Idiosynkrasie so nicht als echte Anaphylaxie hinzustellen ist, nicht aber zunächst, dass überhaupt die Jodoformidiosynkrasie keine Anaphylaxie und nicht auf Thiere übertragbar ist. Denn man könnte immerhin noch einwenden, dass das Misslingen der Versuche der Methodik zuzuschreiben ist, und dass sich der positive Nachweis



vielleicht auf anderem Wege erbringen liesse. Aus negativen Ergebnissen lassen sich keine positiven Schlüsse ziehen.

Die folgenden Ueberlegungen und Untersuchungen sollen hiergegen zeigen, dass auch andere, positive Gründe vorliegen, welche die Auffassung, dass es sich bei der Jodoformidiosynkrasie um eine typische Anaphylaxie handle, zum Mindesten sehr unwahrscheinlich machen.

Schon die Art, wie sich die typische Jodoformidiosynkrasie klinisch manifestirt, muss stutzig machen; denn, so mannigfach schliesslich die Symptome einer Anaphylaxie je nach Menge und Angriffspunkt des Antigens auch sein können, eine Anaphylaxie, die sich, wie die Jodoformidiosynkrasie stets und in einförmiger Weise als acute ekzematöse Dermatitis äussert, würde eben doch etwas Exceptionelles darstellen, und in keiner Weise in den Rahmen dessen passen, was uns bis jetzt die zahlreichen Anaphylaxiestudien gelehrt haben.

Die Jodoformidiosynkrasie unterscheidet sich aber noch weiter scharf von einer gewöhnlichen Anaphylaxie. Bei allen bisher bekannten und studirten Formen von Anaphylaxie, vor allem bei der am besten erforschten Serumanaphylaxie, werden die Symptome besonders dann deutlich, rasch und typisch ausgelöst, wenn das Antigen dem anaphylaktischen Organismus injicirt wird, subcutan, intraperitoneal oder intravenös; bei einer Gruppe klinischer Anaphylaxien, speciell bei der „Urticaria ex ingestis", kommt als fernerer Modus noch die stomachale Zufuhr hinzu. Diese Thatsache ist nach den neueren Forschungen, besonders von Friedberger (5), ohne Weiteres verstäandlich. Der anaphylaktische Symptomencomplex ist zurückzuführen auf die Bildung des sogenannten Anaphylatoxins; dieses aber kommt zu Stande durch die Einwirkung des Amboceptors auf das Antigen bei Gegenwart von Complement. Da nun beim activ oder passiv anaphylaktischen Organismus der Amboceptor im Serum enthalten ist — darin liegt ja gerade das Wesen der Anaphylaxie — so ist damit die Thatsache vollständig erklärt, dass die Vereinigung und damit die Bildung des Anaphylatoxins zu Stande kommt, wenn das Antigen auf irgend einem Wege in den Kreislauf gebracht wird.

Sehen wir uns nun darauf hin die Entstehung, resp. das Manifestwerden einer Jodoformidiosynkrasie an, so treffen wir durchgreifende Unterschiede. Das Jodoform, in den typischen Fällen von Idiosynkrasie, wirkt nämlich überhaupt nur, wenn es mit der Epidermis in Berührung kommt.

Das war schon Neisser bekannt, und ist dann ganz speciell von Jadassohn (6) eingehend demonstrirt worden. Jadassohn hat in seinen Fällen das Jodoform innerlich gegeben, auf die Schleimhaut (Mund, Nase, Rachen, Urethra) gebracht, auf Wunden und auf den Grund einer durch Canthariden erzeugten Blase (unter sorgfältiger Vermeidung der intacten Umgebung) gestreut und subcutan injicirt und dabei nie die geringsten Zeichen einer Jodoformdermatitis gesehen. Er kommt daher folgerichtig zum Schluss, dass bei der Jodoformidiosynkrasie eine „specifische" Empfindlichkeit der Haut, eine Organidiosynkrasie anzunehmen sei.

Ich habe die Jadassohn'schen Versuche bei meinem empfindlichsten Idiosynkratiker (Fall C, Graber) wiederholt und bin zu durchaus den-





selben Resultaten gekommen. Weder die subcutane Jodoformöl-injection (unter peinlicher Vermeidung einer Berührung der Epidermis selber), noch die innerliche Verabreichung, noch die Application des Jodoforms auf Mund- oder Nasenschleimhaut hatte den geringsten Entzündungseffect. Selbst das tagelange Verweilen eines Jodoformgazetampons in der Nasenhöhle — unter sorgfältigem Abschluss nach aussen — war vollständig wirkungslos, während die kleinsten Mengen Jodoform auf der äusseren Haut schon nach wenigen Stunden regelmässig hochgradige Dermatitis zur Folge hatte.

Mit diesen Thatsachen lässt sich nun die Annahme, dass wir es bei der Jodoformidiosynkrasie mit einer Anaphylaxie zu thun hätten, absolut nicht mehr vereinen. Wenigstens nicht, wenn wir uns an die maassgebenden Kriterien der Anaphylaxie halten. Denn da bei dieser der Antikörper sich im Serum befindet, so müsste, auch wenn die Unwirksamkeit bei stomachaler Zufuhr auf die Zersetzung des Jodoforms im Darmkanal zurückgeführt würde, unbedingt ein positives Resultat bei subcutaner (und mucöser) Application des Jodoforms erwartet werden, weil ja so die Einwirkung des Amboceptors auf das Antigen am allerehesten möglich wäre. Da dem nicht so ist, sondern nur die Berührung der intacten Epidermis mit Jodoform die Idiosynkrasie deutlich werden lässt und Krankheitserscheinungen auslöst, so muss die Idee, dass es sich bei der typischen, als Dermatitis sich äussernden Jodoformidiosynkrasie um eine echte Anaphylaxie handle, vorerst fallen gelassen werden. Wir kämen sonst zu einer ganz unklaren und unstatthaften Erweiterung des Begriffes Anaphylaxie. Alles spricht vielmehr dafür, dass, wie das schon Jadassohn für wahrscheinlich hielt, die Zellen der Epidermis selber, und nur diese allein es sind, welche bei den idiosynkrasischen Individuen aus vorläufig noch unbekannten und nicht erklärbaren Ursachen eine specifische Empfindlichkeit gegen das normaler Weise für die Haut vollkommen indifferente Jodoform aufweisen. Wir haben keine humorale, sondern eine celluläre Ueberempfindlichkeit vor uns.[1])

Diese Ansicht musste noch eine weitere Stütze erhalten, wenn es gelang, an der vom idiosynkrasischen Körper losgetrennten, von allen Serumbeimengungen freien Haut des Jodoformidiosynkratikers das Fortbestehen der abnormen Empfindlichkeit nachzuweisen. Der nächstliegende Weg, auf welchem ein solcher Nachweis sich versuchen liess, war eine Ueberpflanzung der idiosynkrasischen Haut auf ein normales Individuum.

Zu diesem Zwecke stellte sich Hr. cand. med. B. (2. Versuchsperson) in überaus liebenswürdiger Weise zur Verfügung. Die Transplantation wurde auf der chirurgischen Klinik durch Hrn. Assistent Dr. Fritzsche vorgenommen.

Am 28. 6. 1910 wurde mit dem Transplantationsmesser bei Hrn. B. und zu gleicher Zeit bei mir selber an identischen Stellen, auf der Dorsalseite des linken

1) Auch das Fehlen der als Antianaphylaxie bezeichneten Resistenz gegen das Antigen bei der Jodoformidiosynkrasie (wir können dieselbe beliebig häufig hintereinander und in beliebigen Intervallen immer wieder auslösen) spricht gegen die Auffassung als echte Anaphylaxie.



Vorderarmes, je ein ungefähr gleich grosser und gleich dicker Thiersch'scher Lappen entnommen und die beiden Lappen gleich darauf nebeneinander auf die gereinigte, mit steriler Kochsalzlösung abgespülte, granulirende Vorderarmfläche eines Patienten placirt, der sich einige Wochen vorher eine ausgedehnte Verbrennung zweiten Grades zugezogen hatte und nun in voller Reconvalescenz war. Ueber die Transplantationslappen wurden sterile Gazestreifen gelegt, das Ganze durch einen Occlusivverband befestigt.

Die weiteren Beobachtungen ergaben nun Folgendes:

1. 7. (7. Tag). Eröffnung des Verbandes. Beide Hautstücke sind gut angewachsen und sehen vollkommen normal aus. Sie werden in gleichmässiger Weise mit Jodoformpuder bestreut.

5. 7. Keine Veränderung.

6. 7. Haut B (idiosynkrasische Haut) sieht etwas gerötet aus. Einige bläschenähnliche Gebilde. Verband mit Jodoformgaze.

7. 7. Haut N (Normalhaut) unverändert. Auf Haut B vermehrte Anzahl von stecknadelspitzgrossen Bläschen. An einer Stelle die Haut durch eine ca. stecknadelkopfgrosse Ansammlung seröser Flüssigkeit blasig emporgehoben. Jodoformgazeverband.

8. 7. Das Bild hat sich nun ausserordentlich stark verändert. Zwischen den beiden Transplantationslappen besteht ein ganz gewaltiger Unterschied. Beinahe das ganze Hautstück B ist emporgehoben, ganz unregelmässig gefaltet, dunkelblau violett verfärbt. Beim Anstechen entleert sich trübseröse Flüssigkeit. Haut N dagegen ist noch glatt, blassrosa gefärbt, zeigt gegenüber früher nicht die geringsten pathologischen Veränderungen.

9. 7. Die Veränderungen sind noch hochgradiger. Die ganze Haut B durch seröse Flüssigkeit unterminirt, in wellige, unregelmässige Falten geworfen, an den Rändern bereits nekrotisch.

Haut N immer noch unverändert. In den folgenden Tagen ging Haut B in nekrotischen Fetzen ab.

Vom 11. 7. ab begann auch Haut N sich, und zwar ziemlich plötzlich, zu verändern. Es dauerte nur wenige Tage und auch sie fiel der Nekrose anheim.

Das kann uns nicht weiter wundernehmen; denn bekanntlich ist es ja die Regel, dass nach Thiersch transplantirte Hautlappen, nachdem sie eine gewisse Zeit, 2—3—4 Wochen, anscheinend festgewachsen und vollkommen lebensfähig geblieben sind, nekrotisiren und zu Grunde gehen und an ihrer Stelle die wuchernde Epidermis des Lappenträgers selber tritt.

Aus dem Versuch scheint jedoch hervorzugehen, dass, unter genau denselben Bedingungen, die idiosynkrasische Haut viel rascher unter der Einwirkung des Jodoforms zu Grunde geht als ein normaler Hautlappen. Da das, was transplantirt worden ist, nur aus Epidermiszellen besteht, jedenfalls aber keine irgendwie nennenswerthen Serumbestandteile mit übertragen worden sind, so würde durch den Ausfall dieses Versuches die Lehre von der cellulären Natur der Jodoformidiosynkrasie eine mächtige Stütze erhalten.

Es darf aber nicht verschwiegen werden, dass der Beweis an und für sich noch nicht zwingend ist, sondern nur im Verein mit den übrigen oben erwähnten Thatsachen seine Geltung gewinnt; denn da schliesslich jeder Thiersch'sche Transplantationshautlappen der Nekrose anheimfällt, könnte gegen den obigen Versuch immerhin eingewendet werden,



dass das so auffällige Verhalten des Jodoformidiosynkratiker-Hautstückes nicht auf die Einwirkung des aufgestreuten Jodoforms (resp. des Jodoformgazeverbandes) zurückzuführen, sondern ein bloss zufälliges Zusammentreffen sei. Dabei bliebe allerdings das frühe Auftreten von bläschenförmigen Gebilden vollständig unerklärlich. Definitiven Entscheid werden erst wiederholte ähnliche Transplantationsversuche bringen. Es liegt in der Natur der Sache, dass die Bedingungen zu solchen Versuchen nicht sehr häufig gegeben sind.

Ich habe schliesslich noch auf einem anderen Wege der Frage beizukommen versucht. Wir wissen, dass vom Körperverband losgetrennte Hautstücke noch eine Zeitlang lebensfähig bleiben und einer Reihe von vitalen Funktionen fähig sind. Diese Thatsache suchte ich für die Lösung unseres Problems zu verwerthen, indem ich Stücke idiosynkrasischer und normaler Haut sofort nach der Excision in Jodoformgaze einwickelte und dann in mit menschlichem Blutserum beschickten Gefässen tagelang im Brutschrank behielt. Von Zeit zu Zeit wurde ein Stückchen Haut entfernt, eingebettet, in Serien geschnitten und die Schnitte nach verschiedenen Methoden gefärbt. Ich hoffte so, eine spezifische Einwirkung des Jodoforms auf die idiosynkrasischen Hautzellen feststellen und die Verschiedenheit dieser Wirkung auf idiosynkrasischer und normaler Haut histologisch fassen und verfolgen zu können.

Dass ein Unterschied in der Wirkung vorliegt, scheint mir nach meinen bisherigen Untersuchungen sehr wahrscheinlich. Doch ist es mir unmöglich, hier schon eingehend darüber berichten zu können, da sich einer genauen und kritisch einwandfreien Feststellung viele Schwierigkeiten entgegensetzen. Vor allem fehlen uns alle Erfahrungen über die feineren histologischen Veränderungen im Zellprotoplasma der Haut des Normalen unter solchen Bedingungen, und über die Unterschiede, welche wir in der Haut verschiedener normaler Individuen antreffen, d. h. die Basis, auf der eine solche Untersuchung pathologischer Verhältnisse erst aufgerichtet werden könnte. Es muss deshalb die Mittheilung dieser histobiologischen Vorgänge einer späteren Gelegenheit vorbehalten bleiben.

II.

Während über die klinischen Erscheinungen der Arzneidermatosen eine ausserordentlich grosse, fast unübersehbare Kasuistik existirt, und, wie wir gesehen haben, auch die Frage nach dem Wesen und Zustandekommen der Arzneiexantheme in der neueren Zeit mit grossem Erfolge in die Hand genommen worden ist, hat ein anderes Problem, das in dieses Gebiet einschlägt, merkwürdigerweise bis jetzt fast keine, jedenfalls aber keine systematische Bearbeitung gefunden, obschon seine Wichtigkeit nicht angezweifelt werden kann. Es ist das die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der chemischen Constitution des pathogenen Stoffes und der Wirkung auf den idiosynkrasischen Organismus, d. h. nach der Specifität der Idiosynkrasie im engeren Sinne. Und doch liegt es auf der Hand, dass Untersuchungen in dieser Richtung vom medicinischen und allgemein biologischen Stand-



punkte aus nicht ohne Bedeutung, und dass sie auch auf experimentellem Wege gar nicht so schwierig lösbar sein können.

Das gilt, wie ohne Weiteres ersichtlich ist, speciell für die als Hautentzündungen verschiedenen Grades auftretenden Krankheitserscheinungen, welche in Folge äusserer Jodoformapplicationen bei dazu veranlagten Individuen beobachtet werden. Nur ein Forscher, Jadassohn (6), hat sich, und zwar schon in sehr früher Zeit mit dieser Frage befasst, und die Resultate seiner Untersuchungen in den Verhandlungen des 5. Congresses der Deutschen dermatologischen Gesellschaft niedergelegt. Die Schlüsse, zu welcher dieser Autor gekommen ist, sind:

1. Die Jodoformidiosynkrasie, d. h. die nach Jodoformgebrauch sich einstellenden ekzemartigen Dermatosen sind nicht einfach als Wirkung des im Jodoform enthaltenen Jods anzusehen, denn sie unterscheiden sich klinisch von den in Folge von Jod (alkali)-resorption auftretenden Dermatosen sehr deutlich, und sie fehlen, wenn den Jodoformidiosynkratikern das Jod in andern Verbindungen, z. B. als Jodkali, als Jodol, Aristol, Loretin, Europhen oder Ti-Jodi applicirt wird.
2. Die Jodoformdermatitis ist aufzufassen als eine dem CHJ_3-Molekül als solchem zukommende Wirkung; sie tritt nicht ein, wenn die Jodatome ersetzt werden durch andere Halogene, z. B. Brom oder Chlor.

Seit diesen bemerkenswerthen, aus dem Jahre 1896 stammenden Jadassohn'schen Mittheilungen sind meines Wissens keine Untersuchungen über diese Frage mehr publicirt worden. Und gerade die neuesten Forschungen über Jodoformidiosynkrasie zeigen, dass selbst diese Feststellungen fast vollkommen in Vergessenheit gerathen sind, und die Jodoformidiosynkrasie wieder meist mit der Jodidiosynkrasie ohne Weiteres identificirt wird. Es schien mir daher von Werth, die ganze Frage systematisch durchzuarbeiten; denn es war zu erwarten, dass wir dadurch vielleicht Aufschlüsse erlangen über den intimen Chemismus der idiosynkrasischen Gewebe.

Die Resultate dieser Untersuchungen sollen in Folgendem berichtet werden.

Zunächst einiges über die Methodik der Untersuchungen:

Die zu prüfenden Substanzen wurden fast durchweg in 5 proz. Lösung resp. Verreibung angewandt; einige Male — es ist das jedesmal besonders bemerkt — war die Concentration eine andere, niedrigere. Der Grund hierfür findet sich an der entsprechenden Stelle angegeben. Mit dem die Substanz enthaltenden Vehikel musste gewechselt werden. Es wurden verwandt: Olivenöl, Vaselinöl, Vaseline, Eucerin und noch einiges andere. Der Wechsel war nöthig wegen der verschiedenen Lösungsfähigkeit der Substanzen. Selbstverständlich wurden jeweilen Controllversuche an mehreren normalen Personen angestellt.

Mit der Lösung resp. (bei unlöslichen Stoffen der Verreibung) wurde im einzelnen Experiment ein Leinwandstreifen von ca. 1 qcm durchtränkt; dieser wurde auf die Haut des Rückens applicirt, mit einem etwas



grösseren Stück Guttapercha bedeckt und das Ganze durch ein Stück Zinkpflaster, welches auf allen vier Seiten die Unterlage um einige Millimeter überragte, abgeschlossen[1]). Nach 24 Stunden wurde das alles entfernt und der Zustand der Hautpartie, welche auf diese Weise der Einwirkung der zu prüfenden Substanz ausgesetzt gewesen war, festgestellt und notirt. Maassgebend für die in Folgendem gegebene Darstellung der Wirkungswerthe der einzelnen Stoffe ist also lediglich der Zustand der Hautoberfläche nach 24 stündiger Einwirkung. Ein solches Vorgehen erwies sich als nothwendig, wenn man einerseits die Störung durch secundäre Abbauprodukte vermeiden, und andererseits richtige Vergleichswerthe erhalten wollte. Abweichungen vom eben genannten Schema werden stets besonders bemerkt werden.

Die Reaction, die nach Einwirkung der verschiedenen Körper eintritt, ist natürlich an Ausdehnung und Intensität eine ausserordentlich wechselnde. Es ergab sich daher alsbald das Bedürfniss, zwischen den verschiedenen Graden der Entzündung zu unterscheiden, um so ein Bild der quantitativen Wirksamkeit der untersuchten Substanzen zu erhalten. Ich wählte als einfachstes Vorgehen eine Numerirung nach zunehmendem Entzündungsgrade von I bis VII, und zwar bedeuten die Zahlen in fortlaufender Reihe etwa folgende Entzündungsstadien:

I. Einfaches Erythem.
II. Erythem, leichte Schwellung, vereinzelte Knötchen.
III. Stärkere Schwellung und Röthung, zahlreiche Knötchen und vereinzelte Bläschen.
IV. Starke, kleinvesiculöse Dermatitis (ganze Fläche mit dichtgedrängten Bläschen besetzt).
V. = IV mit stärkerer Schwellung; stellenweise Confluiren der Bläschen zu grösseren Blasen.
VI. Intensivste, bullöse Dermatitis mit grossen Blasen, Nässen. Die Entzündungszone überschreitet die behandelte Fläche allseitig um ein Erhebliches.
VII. Directe Nekrose der oberflächlichen Hautschichten. Ulcus.

Ich brauche wohl kaum besonders zu betonen, dass es sich hier nur um eine rein willkürliche schematische, aus praktischen Rücksichten erforderliche Eintheilung handelt, und dass die Grenzen zwischen den Stadien ganz fliessende sind. Man konnte manchmal im Zweifel sein, in welche Rubrik eine Dermatitis einzuordnen war; auch kann der Entzündungsgrad bei ein und demselben Stoff, trotz Innehaltung identischer Bedingungen, etwas schwanken, ohne dass dafür Gründe gefunden werden können.

Aber im Grossen und Ganzen erfüllt das Schema doch den Zweck, die Wirkung jeder Substanz in hinreichend genauer und einfach zu fixirender Art quantitativ festzuhalten und wiederzugeben und vor Allem ist es nur so möglich, die quantitativen Beziehungen in der Wirkung der verschiedenen Körper in einfacher und übersichtlicher Weise zur Anschauung zu bringen.

1) Diese Anordnung war nothwendig, weil sonst die sehr weitgehenden Unterschiede in der Verdunstung der verschiedenen Substanzen natürlich grosse Fehlerquellen bedeuten.



A. Der Einfluss der Bindung der Jodatome auf die idiosynkrasische Wirkung einer Substanz.

Die erste Frage, die zu lösen versucht wurde, war: Ist die Art der Bindung der Jodatome im Molekül von Wichtigkeit für die idiosynkrasische Wirkung? Die Beantwortung dieser Frage musste zugleich den Cardinalpunkt entscheiden, ob überhaupt die Jodoformidiosynkrasie zu identificiren sei mit der Ueberempfindlichkeit gegen das Jod an sich, oder ob es sich dabei um zwei wesensverschiedene Dinge handele. Das letztere war nach den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen, in erster Linie auf Grund der Jadassohn'schen Experimente, zu erwarten

Es wurden in 5 proc. Lösung resp. Mischung in Ol. Oliv., Vaselin und Eucerin folgende Körper zur Prüfung herangezogen:

1. Jodoform (Trijodmethan CHJ_3),
2. Dijodelaïdinsäure ($C_{18}H_{34}J_2O_2$),
3. Jodipin (Jodsesamöl),
4. Jodol (Tetrajodpyrrol C_4J_4NH).
5. Trijodguajakol ($C_7H_5J_3O_2$),
6. Isoform (Parajodanisol $C_6H_4[OCH_3]JO_2$),
7. Airol (Wismutoxyjodidgallat) und Vioform (Jodchloroxychinolin),
8. Jodkalisalbe der Pharmakopoe (Unguent. Kali jodat. fortius),
9. Jodtinctur (officinell).

Als Resultat dieser ersten Versuchsreihe ergab sich, dass bei normalen Personen keiner der angegebenen Stoffe, beim Idiosynkratiker nur das Jodoform eine Entzündung — im Grade schwankend zwischen V und VI — zu bewirken vermochte. Damit war zunächst festgestellt:

Die Jodoformidiosynkrasie ist keine Jodidiosynkrasie.

Nur dem Molekularcomplex CHJ_3 kommt eine — für den Idiosynkrasischen — entzündungserregende Wirkung zu, nicht aber Stoffen, in welchen das Jod in andersartiger Bindung vorhanden ist, und zwar entweder in ionisirtem und freiem Zustande (Jodjodkali, Jodtinctur), oder in Verbindung mit hohen Fettsäuren, oder in der Stellung in einem Benzolring (Guajakol) oder in einem heterocyklischen Ring (Tetrajodpyrrol).

Dass die Quantität des Jods ohne Belang ist, beweist das Jodol; denn es ist vollständig indifferent, obschon es pro Molekül 4 Jodatome enthält. Den Schluss, den schon Jadassohn gezogen hat, „dass die Eigenschaft des Jodoforms, bei bestimmt disponierten Individuen akute Dermatitis zu erzeugen, dem Jodoform als solchem und nicht dem in ihm enthaltenen Jod zuzuschreiben ist“, bestätigen also unsere Versuchsergebnisse zunächst vollkommen.

In der dermatologischen Literatur finden sich zwar hier und da Angaben, wonach jodoformsensible Menschen auch gegen andere jodhaltige Producte (Jodkali innerlich, Vioform, Airol, Jodtinctur etc. äusserlich) eine abnorme Empfindlichkeit gezeigt haben sollen. Diese Angaben widerstreiten jedoch den eben vertretenen Anschauungen keineswegs. Es existirt ohne Zweifel neben der eigentlichen Jodoformidiosynkrasie eine Jodüberempfindlichkeit, welche sich klinisch allerdings in einem anderen Symptomenkomplex (Schwellung der Schleimhäute einerseits,



Jodakne, Jododerma tuberosum, bullosum, Jodpurpura etc. andererseits) äussert. Es ist ohne Weiteres klar, dass ein gegen freies Jod oder Jodsalze überempfindlicher Mensch sich auch gegen sämmtliche organischen J-Verbindungen (mit Einschluss des Jodoforms), die ja im Organismus alle sehr leicht Jod abspalten, abnorm verhalten muss. Daher hat es durchaus nichts Verwunderliches an sich, dass es Individuen giebt, welche weder Jodkali, noch Jodoform, noch Vioform, Jodol, Europhen etc. vertragen. Diese Jodidiosynkrasie ist aber nicht zu verwechseln mit der uns hier allein interessirenden Jodoformidiosynkrasie, die eben, wie schon die obigen Versuche zeigen, eine Sonderstellung einnimmt.

B. Die Wirkung der dem Jodoform homologen und nahverwandten Jodverbindungen auf die Haut des Idiosynkratikers.

Nachdem nun also feststand, dass es nicht das Jod ist, dem das Jodoform seine idiosynkrasische Wirkung bei besonders dazu disponirten Individuen verdankt, war die weitere Fragestellung leicht gegeben. Alle bisher geprüften Stoffe unterscheiden sich im chemischen Aufbau weit vom Trijodmethan. Es musste daher zunächst untersucht werden, wie sich der Idiosynkratiker gegenüber den Jodderivaten der nächst höheren Homologen des Jodoforms, soweit sie darstellbar waren[1]), verhielt:

Es wurden folgende Substanzen daraufhin geprüft:

Aethyljodid $CH_2J\text{-}CH_3$,
Aethylidenjodid $CHJ_2\text{-}CH_3$,
Aethylenjodid $CH_2J\text{-}CH_2J$,
Aethylentetrajodid $CJ_2 = CJ_2$,
Propyljodid $CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2J$,
Dijodhydroxypropan (Jothion) $CH_2J\text{-}CHOH\text{-}CH_2J$,
Normales Butyljodid $CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2J$,
Tertiäres Butyljodid $CJ\text{-}(CH_3)_3$,
Isobutyljodid $CH_2J\text{-}CH\text{-}(CH_3)_2$,
Allyljodid $CH_2 = CH\text{-}CH_2J$.

Tabelle I.

	CHJ_3	$CH_2J \cdot CH_3$	$CHJ_2 \cdot CH_3$	$CH_2J \cdot CH_2J$	$CJ_2 = CJ_2$	C_3H_7J	$C_3H_6OJ_2$	C_4H_9J Normal	C_4H_9J Tertiär	C_4H_9J Isobutyl	$CH_2J \cdot CH = CH_2$
1. Graber*)	V—VI	I—II	I—II	II	III	0	0	0	0	0	I—I
2. Hirschberg	V	0	II	II	I—II						
3. *Eng*	I	0	0	I—II	I						
4. Brenner (Ekzem)	0	0	0	1/2	I						
5. Dühmig (Ekzem)	0	0	0	0	1/2						
6. Ruetsch	0	0	0	I	1/2						
7. Birk	0	0	0			0	0	0	0	0	I—II
8. Tymkow	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	I—II

*) Anm.: Die gesperrten Namen bedeuten stets Jodoformidiosynkratiker.

1) Ein grosser Theil der im Folgenden verwendeten Präparate verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen der chemischen Fabrik Hoffmann-La Roche u. Cie. in Basel.

Aus dieser Tabelle geht Folgendes hervor:

Während die Jodderivate mit 3 und mehr Kohlenstoffatomen vollständig indifferent sind (die geringe Reizwirkung des Allyljodids fällt ausser Betracht, da sie dem Allyl als solchem zuzuschreiben ist, und dem Normalen gegenüber in gleicher Weise zur Geltung kommt wie beim Idiosynkratiker), zeigt der Jodoformidiosynkratiker eine zwar geringe, aber doch deutliche Ueberempfindlichkeit für einige Jodverbindungen von Körpern mit 2 Kohlenstoffatomen. Es sind hauptsächlich 3 Substanzen, welche diese Eigenschaften besitzen: das Aethylidenjodid CHJ_2-CH_3, das Aethylenjodid CH_2J-CH_2J und das Aethylentetrajodid $CJ_2 = CJ_2$. Zwei zeichnen sich dadurch aus, dass sie 2 Jodatome in labiler Verbindung an einem C-Atom sitzen haben. Diese CHJ_2- resp. $CJ_2 =$ Gruppe wirkt offenbar für sich in ganz analoger, wenn auch viel weniger intensiver Weise wie die gleich zu besprechenden Jodsubstitutitionsproducte des Methans[1]).

Bezeichnend ist, dass die Versuchsperson Eng, die eine ganz geringfügige Jodoformidiosynkrasie aufweist, auf Aethylidenjodid gar nicht reagirt.

C. Wirkung der vier Jodmethanderivate.

Aus den bisherigen Versuchen ergiebt sich zunächst, dass von den geprüften organischen (und anorganischen) Jodverbindungen nur die mit der CHJ_2 - und CJ_2 - versehenen, den Jodmethanderivaten sehr nahe stehenden Körper Aethylidenjodid, Aethylentetrajodid (und Aethylenjodid?) beim Jodoformidiosynkratiker auf der Haut eine ganz geringfügige Reaction auslösen. Der nächste Schritt führte folgerichtig zur Fragestellung: wie verhalten sich die verschiedenen Jodsubstitutitionsproducte des Methans in dieser Beziehung? Die Antwort ist ersichtlich aus folgender Tabelle II:

Tabelle II.

	CH_3J	CH_2J_2	CHJ_3	CJ_4
1. Graber	VII	V—VI	V	IV
2. Herrenschmid	VI		IV	
3. Hirschberg	V—VI	I—II	IV	IV
4. Strähl	VI	0	0	0
5. Abel	V			
6. Burtscher	V			
7. Birk	IV—V	0	0	
8. Schaffner	III			
9. Thürkauf (Ekzem)	I—II	0	0	0
10. Steiner	0			
11. Tymkow	0	0	0	0
12. *Eng*		0	I	I

Die vier Jodmethanderivate sind — zu verschiedenen Malen — an 12 Personen geprüft worden. No. 1 ist sehr stark überempfindlich,

1) Dabei ist allerdings zu beachten, dass sowohl das Aethylenjodid als das Aethylentetrajodid auch beim Normalen eine deutliche, wenn auch geringe Reizwirkung entfalten. Zieht man diese von den bei den Idiosynkratikern erhaltenen Werthen ab, so verbleibt nur mehr eine minimale Einwirkung dieser Gruppen übrig.



No. 2 und 3 reagiren etwas weniger auf Jodoform, No. 12 nur ganz leicht; No. 8 und 9 sind Ekzemkranke, No. 4 leidet an Urticaria, alle übrigen sind gesunde Personen.

Als wichtigste Thatsache können wir auf Grund dieser Tabelle den Satz aufstellen, dass Jodoformidiosynkrasiker nicht nur gegen das Trijodmethan eine abnorme Reizbarkeit zeigen, sondern gegen alle 4 Jodmethanderivate, das Monojodmethyl CH_3J, das Methylenjodid CH_2J_2, das Jodoform CHJ_3 und den Tetrajodkohlenstoff CJ_4. Unter diesen Substanzen nimmt die erste, das Jodmethyl, eine besondere Stellung ein, auf die wir gleich zurückkommen werden. Die übrigen wirken in verschiedener Intensität. Ich möchte im Grossen und Ganzen auf kleinere Unterschiede im Grade der Entzündung keinen allzugrossen Wert legen; denn vielfach variirte Versuche, die zu verschiedenen Zeiten und mit verschiedenen Lösungsmitteln (Vaselinöl, Eucerin, Vaselin, Olivenöl etc.) immer wieder von Neuem angestellt wurden (die in der Tabelle befindlichen Zahlen sind oft die Mittelwerthe aus sehr zahlreichen Einzelversuchen), haben mir gezeigt, dass die Empfindlichkeit der Haut gegen die gleiche Substanz innerhalb gewisser Grenzen schwanken kann, ohne dass die Gründe dafür immer klar zu Tage liegen.

Immerhin sind einige quantitative Unterschiede nicht ohne Interesse. So reagirt No. 1 constant etwas stärker gegen CH_2J_2 als gegen CHJ_3; seine Idiosynkrasie ist also viel mehr ein Methylenjodidiosynkrasie als ein Jodoformidiosynkrasie, während No. 3 einen richtigen Jodoformidiosynkratiker darstellt, welcher nur in geringem Grade auch für CH_2J_2 sensibel ist. No. 12 hinwiederum antwortet auf die CHJ_3- und CJ_4-Application nur mit einer ganz schwachen Entzündung.

So viel geht aber aus den bisher angeführten Versuchen ohne Weiteres hervor, dass man überhaupt nicht von einer ganz eng umgrenzten Jodoformidiosynkrasie sprechen kann, sondern ganz allgemein von einer Idiosynkrasie gegen Jodmethanverbindungen überhaupt.

Als was diese Idiosynkrasie im Grunde aufzufassen ist, wird gleich genauer erörtert werden. Vorerst muss noch Einiges über die Wirkung des Jodmethyls bemerkt werden. Sie kann nicht als eine idiosynkrasiche bezeichnet werden; denn CH_3J löst nicht nur auf der Haut des Jodoformpatienten, sondern auch auf derjenigen der meisten normalen Menschen eine intensive (wenn auch meist etwas geringere) Reaction aus. Die Personen, welche die Application von Jodmethyl ohne Schaden für ihre Haut ertragen, bilden geradezu die Ausnahmen; man könnte hier von einer „negativen Idiosynkrasie“ oder besser abnormen Resistenz gegen das CH_3J-Molekül reden. Auch in einer qualitativen Hinsicht unterscheidet sich die Wirkung des CH_3J von derjenigen der übrigen Jodmethanderivate: die Entzündung repräsentirt sich nicht, wie bei diesen, als mehr oder minder ekzematoide Veränderung (Röthung, Schwellung, Knötchen- und Bläschenbildung), sondern von vornhererein als grosse pralle Blase (ähnlich der nach An-



wendung eines Cantharidenpflasters) mit Nekrose der oberflächlichen Epidermispartien[1]).

Es giebt Idiosynkratiker — davon wird später noch die Rede sein — welche überhaupt eine abnorme Reizbarkeit der Haut gegen chemische Insulte der verschiedensten Art besitzen. Die Regel ist das aber nicht; meist verhält sich der Ueberempfindliche in ganz specifischer Weise nur gegen einen Stoff von bestimmter Zusammensetzung abnorm, gegen alle andern aber wie ein Gesunder. Und ebenso braucht ein Hautkranker, z. B. ein Ekzematiker, durchaus nicht besonders sensibel zu sein gegen die Stoffe, für die wie für Jodoform, Quecksilber etc., eine Idiosynkrasie relativ häufig anzutreffen ist.

Ein Beispiel hierfür sehen wir in No. 9. Der 14jährige Knabe, um den es sich hier handelt, leidet seit seiner Kindheit an heftigem, „constitutionellem" Ekzem, das trotz sorgsamster Behandlung immer wieder recidivirt. Man könnte annehmen, dass hier vielleicht eine ganz allgemein erhöhte Vulnerabilität der Hautzellen gegen chemische oder physikalische Agentien vorläge. Dem ist aber keineswegs so. Die Haut des Knaben ist im Gegentheil gegen die Einwirkung sämmtlicher Jodmethanderivate resistent und wird sogar von dem Monojodmethyl, das auf der Haut des normalen Menschen heftige Aetzungen bewirkt, nur wenig angegriffen. Der Nachweis, der damit in diesem einen Falle geführt worden ist, dass sich die Begriffe Ekzematisation und chemische Vulnerabilität keineswegs decken, scheint mir für die Lehre vom Ekzem überhaupt nicht ohne Belang.

Ich glaube, dass grosse Reihen solcher Untersuchungen, bei welchen die Haut der Ekzematiker in ihrem Verhalten gegen alle möglichen, und möglichst verschiedenartigen physikalischen und besonders chemischen Agentien geprüft würde, uns schliesslich zur Klärung des Ekzembegriffs- und Wesens führen müssten.

Dass die Jodoformidiosynkrasie nicht identisch sei mit einer Jodidiosynkrasie, war sowohl a priori wahrscheinlich, als auch, in Bestätigung der Jadassohn'schen Ergebnisse, durch das Experiment erhärtet; aber ist sie nun lediglich eng geknüpft an das „Jodoformmolekül als solches?" Die bisher mitgetheilten Versuche beweisen schon, dass dem keineswegs so ist. Die Ueberempfindlichkeit besteht für sämmtliche Jodmethanderivate und sogar in geringem Maasse für die $CJ_2=$ und CHJ_2--Gruppe in Aethylentetrajodid und Aethylenjodid.

Es liegt daher nahe, das Gemeinsame und Principielle im Verhalten der idiosynkrasischen Haut gegenüber allen diesen Verbindungen in einer speciell gegen die vom Methan ableitbaren Radicale (Methylwasserstoff CH_3-, Methylen $C_2H_2=$, Methin $CH\equiv$ und $C\equiv$) zu erblicken. Die Rolle, welche den in diesen Verbindungen enthaltenen Jodotamen zukäme, wäre dann einfach die, dass sie, vermöge ihrer labilen Verankerung resp. ihrer Affinität zu elektropositiven Gruppen (Wasserstoff, Metalle oder organische Radi-

1) Möglicherweise rührt — wie beim später zu besprechenden Dimethylsulfat — diese andersartige Reaktion auch nur von der relativ hohen Concentration (5 pCt.) her, in der das Jodmethyl verwendet wurde und wäre, bei stärkerer Verdünnung, ebenfalls „ekzematoid".



cale), die **Bindung des Kohlenwasserstoffrestes** an eine avide **Gruppe des Protoplasmas** der idiosynkrasischen Zelle vermittelten und die Idiosynkrasie bedeutet dann nichts anderes als — chemisch ausgedrückt — die Existenz solcher avider Gruppen.

Eine solche Auffassung hält sich durchaus im Rahmen dessen, was wir in rein chemischer Beziehung von den Jodalkylen wissen. Ihre häufige Anwendung zu Synthesen in der organischen Chemie (speciell die des Jodmethyls) beruht eben auf der leichten Abspaltbarkeit des Jods und dem Eintritt des Alkylradicals in andere organische Atomcomplexe.

Das einfachste Beispiel bietet uns die Bildung des **Trimethylamins** aus Ammoniak und Jodmethyl:

$$NH_3 + 3\,CH_3J = N(CH_3)_3 + 3\,HJ,$$

ein weiteres, physiologisch sehr wichtiges, die Synthese des **Betains** aus Glykokoll, Kalilauge und Jodmethyl:

$$CH_2\,.\,NH_2\,.\,COOH + 3\,KOH + 3\,CH_3J = (CH_3)_3\,N\begin{cases} CH_2\,.\,CO \\ O \end{cases} + 3\,KJ + 3\,H_2O.$$

Gerade die letztgenannte Synthese ist für unsere Frage von einer gewissen Bedeutung. Sie zeigt uns, an welcher Gruppe des Protoplasmaeiweisses die Methylirung einsetzen kann. Es ist das Verdienst von **Engeland** (7), nachgewiesen zu haben, dass sich die bei der Hydrolyse des Eiweisses entstandenen Monoaminosäuren durch Jodmethyl an der Amidogruppe (unter Bildung quaternärer Ammoniumbasen) methyliren lassen, und dass dadurch die sogenannten „Betaine" entstehen, Stoffe, denen vielleicht auch im tierischen Haushalt eine grosse Bedeutung zukommt.

Wir haben also gerade in diesem NH_2-Complex der Aminosäuren eine derartige „CH_3-avide Gruppe" vor uns, wie sie oben supponirt wurde, und die Möglichkeit ist jedenfalls vorhanden, dass die starke Wirkung des Jodmethyls auf den Eintritt der Methylgruppe an dieser Stelle des Zelleiweisses beruht.

Dass der Charakter complicierter gebauter organischer Verbindungen durch eine solche Methylirung wesentlich, besonders in biologischer Hinsicht, geändert wird, liegt auf der Hand und ist auch für einige Fälle direct nachgewiesen.

Wir wissen, dass die Methylirung für den Organismus einen Modus der Entgiftung, eine Schutzmaassregel gegen toxische Stoffe darstellt. Als Erster hat das z. B. **His** (8) für das Pyridin nachgewiesen, das den Körper des Hundes als Methylpyridinammonium verlässt.[1]) Der gleiche Process geht bei der Einverleibung von Tellur und Selen vor sich. Auch

1) Wie **Abderhalden** (9) gezeigt hat, geht diese Fähigkeit dem Organismus des Kaninchens ab. Zwischen Hund und Kaninchen besteht also hier ein Unterschied, der — in allerdings ganz vager und hypothetischer Weise — parallel gesetzt werden könnte dem Unterschied im Verhalten des Jodoformidiosynkratikers und des Normalen gegenüber der Methingruppe, CH — des Jodoforms.



die Bildung der Betaine im pflanzlichen Organismus wird neuerdings [Schulze und Trier (10)] so aufgefasst, d. h. als Unschädlichmachung der beim Eiweissabbau entstandenen und nicht weiter benutzbaren Aminosäuren durch Methylirung.

Als einen Methylirungsvorgang (am Zelleiweiss?) haben wir wohl auch die Einwirkung des Methyljodids auf die Haut normaler Individuen aufzufassen, der sich klinisch in Entzündung, Nekrose der zumeist betroffenen, oberflächlichen Schichten und Blasenbildung documentirt. Das wird dadurch noch wahrscheinlicher gemacht, dass — wie später gezeigt werden wird — die Haut in ganz derselben Weise auch auf halogenfreie Methylverbindungen reagiert, die mit dem Jodmethyl nur die eine Eigenschaft gemeinsam haben, ihre Methylgruppe leicht auszutauschen. Es sind das die Dimethylschwefelsäure $SO_2\begin{matrix}\diagup OCH_3 \\ \diagdown OCH_3\end{matrix}$ und der Methylester der Paratoluolsulfosäure

$$\begin{matrix} CH_3 \\ \bigcirc \\ SO_2 - OCH_3. \end{matrix}$$

D. Wirkung der Chlor- und Brommethanderivate.

Diese Eigenschaft der Methylirung kommt den anderen Halogenmethylen, dem Brommethyl und dem Chlormethyl in viel geringerem Grade zu. Es ist daher — schon a priori aus chemischen Gründen — zu erwarten, dass sie von der Haut des Normalen viel besser ertragen werden, als das Jodmethyl, weil eben Brom und Chlor viel fester an der CH_3-Gruppe sitzen, und daher der Austausch nicht oder doch in geringerem Maasse stattfindet. Das wird durch das Experiment thatsächlich bestätigt. Während, wie wir oben gesehen haben, das Jodmethyl fast stets auf die Haut des gesunden Menschen intensiv entzündungserregend und sogar ätzend wirkt, ist das beim Brommethyl viel weniger der Fall, und beim Chlormethyl gehört es, soweit meine Versuche mir ein Urtheil gestatten, zu den Ausnahmen.

Wenn auch, wie die folgende Tabelle III zeigt, in der Empfindlichkeit gegenüber den 3 Monohalogenmethylderivaten individuelle Unterschiede vorkommen, die einstweilen noch nicht näher erklärbar sind, so ist doch das Eine deutlich: mit der Zunahme des Atomgewichts des am Methylrest sitzenden Halogens steigt auch die Reactionsfähigkeit der Substanz gegenüber den Hautzellen, der Eintritt des CH_3-Radicals in

Tabelle III.

	CH_3Cl	CH_3Br	CH_3J
1. Graber	IV	VI	VII
2. Hirschberg	0	V	V
3. Strähl	0	VI	VI
4. Thürkauf	0	V	1/2
5. Abel	0	0	V
6. Tymkow	0	0	1/2



das Protoplasma, und damit tritt die Schädigung des Letzteren leichter ein; wir haben eine vom Chlormethyl zum Jodmethyl aufsteigende Reihe. Und was für die ganze Auffassung das Wichtigste ist, das einzige der untersuchten Individuen, das auch auf CH_3Cl mit einer deutlichen Reaction antwortet, ist unser stärkster Jodoformidiosynkratiker (Graber)!

Wir können also eine besondere Empfindlichkeit der Jodoformidiosynkratiker gegenüber auch den monohalogensubstituirten Methylderivaten constatiren. Das bildet eine weitere Stütze für die Anschauung, dass auch im Jodoform die Jodatome vermöge ihrer Labilität als Ueberträger, die Bindung des Methinrestes aber — analog dem Eintritt der CH_3-Gruppe bei der Verwendung des Jod-, Brom- und Chlormethyls — das Wesentliche der Idiosynkrasie darstellt.

Diese Anschauung ist nun sehr wohl einer weiteren experimentellen Prüfung zugänglich. Das Nächstliegende ist natürlich, das Jod im Jodoform durch andere Halogene zu ersetzen, und thatsächlich berichtet auch schon Jadassohn über einen Versuch mit Bromoform und Chloroform — mit negativem Ergebniss.

Wenn die obige Darstellung von der Rolle, die das Jod in den verschiedenen Jodmethanproducten spielt, zu Recht besteht, so können wir jedoch a priori nicht erwarten, dass die dem Jodoform entsprechende Brom- und Chlorverbindung in gleicher Weise wie CHJ_3 auf die Haut einwirken; denn die Erfahrungen mit den Monohalogenderivaten des Methans lehren uns eben, dass eine Methylirung schwieriger stattfindet, wenn ein Bromatom an Stelle des Jods tritt, und noch schwieriger, wenn es durch Chlor ersetzt wird.

Diese Erfahrungen lassen nun die Resultate, die bei der Anwendung der trihalogensubstituirten Methane erhalten wurden, viel leichter verstehen und in den Rahmen der ganzen Lehre von der Jodoformidiosynkrasie einfügen.

Es wurden geprüft (immer in 5 proc. Lösung):

Chloroform $CHCl_3$
Bromoform $CHBr_3$
Jodoform CHJ_3 und
Jodchloroform $CHCl_2J$.

Das Letztere stellt eine ölige, im Geruch eigenthümlich zwischen Jodoform und Chloroform die Mitte haltende Flüssigkeit dar, die bei 130—131° siedet.

Das mit diesen vier Körpern erhaltene Resultat findet sich auf Tabelle IV verzeichnet.

Der für das Problem der Jodoformidiosynkrasie wichtigste und interessanteste Körper dieser Reihe ist zweifellos das bisher noch nie geprüfte Jodchloroform $CHCl_2J$. Seine Wirkung auf die Haut wurde untersucht bei 3 idiosynkrasischen und 5 normalen Personen (von welchen 1 Ekzematiker, 1 Hauttuberculose und 1 Urticaria). Sie deckt sich qualitativ vollkommen mit der des Jodoforms; quantitativ scheint sie, ohne dass ich darauf einen zu grossen Wert legen möchte, etwas darunter zu liegen.



Nun ist das Chloroform, wie wir gleich sehen werden, auch für hochgradige Jodoformidiosynkratiker vollständig indifferent. Um so merkwürdiger ist die Thatsache, dass der Ersatz eines einzigen Chloratoms durch Jod das Molekül so von Grund aus ändert, dass sein Einfluss auf die idiosynkrasische Haut derjenigen des Jodoforms vollständig parallel zu setzen ist. Diese Thatsache allein würde natürlich schon genügen, die Ansicht zu entkräften, als ob das „Jodoformmolekül als solches" allein die Idiosynkrasie auszulösen vermöchte. Das Jodchloroform unterscheidet sich in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften recht erheblich vom Jodoform. Beiden gemeinsam und für das Zustandekommen der idiosynkrasischen Reaktion maassgebend ist offenbar das resp. die an einem Methylradikale sitzenden labilen Jodatome. Und auch hieraus ergiebt sich wieder ganz zwanglos der Schluss, dass es die Bindung des Alkylrestes [vielleicht CH = im einen, $CHCl_2$— im anderen Falle[1])] an eine Protoplasmagruppe ist, welche die idiosynkrasische Entzündung hervorruft.

Tabelle IV.

	$CHCl_3$	$CHBr_3$	$CHCl_2J$	CHJ_3
1. Graber	0	III	IV—V	V
2. Hirschberg	0	0	III	IV
3. Brandhuber			II—III	II—III
4. Herrenschmid	0			IV
5. Thürkauf		0	0	0
(Ekzem)		0		
6. Tymkow	0	0		0
7. Abel	0	0	0	0
8. Strähl		0	0	0
9. Stofer			0	0
10. Pelletani			0	0

Die Tabelle IV giebt uns ferner auch Aufschluss über die Wirksamsamkeit der beiden anderen Trihalogenmethane. Darnach fehlt dem Chloroform die Fähigkeit, in der 5proz. Lösung entzündungserregend zu sein, vollkommen, ob wir es gesunden oder idiosynkrasischen Personen appliciren. Genau das Gleiche gilt für Bromoform — mit einer Ausnahme: der eine Jodoformidiosynkratiker, und zwar wiederum der Empfindlichste von allen, reagirt regelmässig auf Bromoform mit einer Entzündung mittleren Grades, die sich qualitativ von einer Jodoformdermatitis in Nichts unterscheidet. Dieser Versuch wurde, weil er principiell nicht unwichtig schien, einige Male unter Anwendung verschiedener Vehikel für das Bromoform (Vaselinöl, Olivenöl, Eucerin usw.) wiederholt. Das Resultat war stets dasselbe. Die Intensität der Entzündung schwankte zwar etwas in den einzelnen Versuchen (von II—IV); aber immer war nach 24 Stunden deutliche Rötung, Schwellung, Knötchen und eventuell Bläschenbildung zu sehen.

1) Man kann natürlich auch annehmen, dass nicht alles Jod am Jodoform abgespalten wird, so dass nicht das Methinradikal CH, sondern z. B. CHJ oder CHJ_2 zur Geltung kommt. Ich befasse mich aber mit dieser Detailfrage hier nicht näher, da sie zunächst einer experimentellen Prüfung nicht zugänglich ist.



Die Interpretation dieser Versuche ist wohl, wenn wir dazu die früheren Erfahrungen herbeiziehen, ungezwungen die, dass das Chloroform deshalb für den Idiosynkratiker indifferent erscheint, weil die Cl-Atome im Gegensatz zu den J-Atomen im Jodoform wenig labil sind; es erfolgt deshalb keine Abspaltung und — wenigstens bei der von mir hier stets eingeschlagenen Versuchstechnik —, keine Verankerung des Methinrestes an das Protoplasma.

Das Bromoform steht zwischen den beiden anderen Körpern; es kann, wenn auch nur vereinzelt, und wie es scheint nur bei besonders empfindlichen Jodoformidiosynkratikern, eine Entzündung auslösen, weil eben die Verankerung des Broms am Methinrest doch keine so feste, resp. (was auf das Gleiche herauskommt) dessen Affinität zu gewissen Zellbestandteilen eine grössere ist.

Als ganz besonders bemerkenswerth muss dabei noch betont werden, dass es derselbe Idiosynkratiker ist, der auf Chlormethyl CH_3Cl und Bromoform $CHBr_3$, die sonst — bei Normalpersonen und auch bei den anderen geprüften Idiosynkratikern — vollständig indifferent sind, reagirt. Das weist uns weiter darauf hin, dass es sich, wie gleich näher zu begründen, bei der Idiosynkrasie um eine principielle, nur verschieden stark ausgeprägte Empfindlichkeit für alle vom Methan direct abgeleiteten Radicale handelt.

E. Prüfung halogenfreier Methylirungsmittel.

Endlich musste sich, als einfache logische Schlussfolgerung aus dem bisher Festgestellten, eine letzte Versuchsreihe ergeben. Aus den vorausgegangenen Experimenten hatte sich ganz allgemein die Deduction ableiten lassen, dass als das Wesentliche bei dem Manifestwerden einer Jodoformidiosynkrasie die durch die Jodatome vermittelte Verankerung des Methinrestes an verwandte chemische Gruppen der überempfindlichen Zellen anzusehen sei; die Verwandtschaft erstreckt sich aber nicht nur auf den Methinrest des Jodoforms selber, sondern viel weiter auf die Reste sämmtlicher Jodmethanderivate, und, bei Graber, sogar auf den Methinrest des Bromoforms und die Methylgruppe des Chlormethyls. Wenn das nun wirklich den Thatsachen entsprach, so musste sich beim Jodoformidiosynkratiker diese abnorme Affinität auch für solche Methylderivate demonstriren lassen, deren Moleküle überhaupt keine Halogenatome enthielten. Voraussetzung war, dass die an diese Körper gebundenen Methylreste labil genug waren, um überhaupt — analog dem Methylrest im Jodmethyl CH_3J — leicht in das Protoplasma überzutreten.

Solche Körper kennen wir nun tatsächlich. Es sind eben die, welche neben CH_3J ganz allgemein in der Chemie zur Einführung von Methylresten in andere Atomcomplexe Verwendung finden, nämlich: das Methylsulfat

$$\begin{matrix} CH_3O \\ CH_3O \end{matrix}\!\!>\!SO_2 \text{ und der Paratoluolsulfosäuremethylester } \begin{matrix} C_6H_4(CH_3) \\ CH_3O \end{matrix}\!\!>\!SO_2.$$

Bevor ich auf die eigentlichen Versuche mit diesen Substanzen eingehe, ist noch Folgendes vorauszuschicken:



Beide Körper wurden in Benzol oder in Vaselinol gelöst geprüft. In einem Vorversuch wurde die Reizlosigkeit des Benzols für sich und die einer dem Schwefelsäuregehalt des Dimethylsulfates entsprechenden Schwefelsäure constatirt.

Nach den früher gewonnenen Erfahrungen war vorauszusehen, dass beide Stoffe, in einigermaassen erheblicher Concentration auch auf die Haut des Gesunden einwirken würden. Wie sich besonders deutlich an dem Beispiel des Methyljodids CH_3J zeigt, sind Körper, welche ihre Methylgruppen leicht an das Protoplasma abgeben, als toxisch auch für die normale Haut anzusehen, sie erzeugen darauf intensive Entzündungen, Exsudationen (Blasenbildung) und sogar Verätzung.

Es war zu erwarten, dass diese Eigenschaft dem Methylsulfat und dem Toluolsulfosäuremethylester in noch viel höherem Maasse zukommen würde. Ein Versuch ergab, dass dem wirklich so ist. In fünfprocentiger Lösung applicirt, entfalteten diese Substanzen auch auf der Haut gesunder Individuen eine sehr intensive Entzündungs- und Aetzwirkung, die sich in starker Rötung, Schwellung und Blasenbildung äusserte.

Es musste daher bei den entscheidenden Versuchsreihen zu niedrigeren Concentrationen gegriffen werden, einmal zu 1 procentigen, das andere Mal zu $^1/_2$ procentigen Lösungen (in Benzol).

In einer zweiten Reihe (Tab. VI) wurden die beiden Substanzen in noch grösserer Verdünnung angewandt; damit wurde bezweckt, die Grenzwerthe zu bestimmen, bei welchen eine sichtbare Wirkung der beiden Körper überhaupt noch zu constatiren ist, einerseits am normalen, anderseits am idiosynkrasischen Individuum. Eine etwaige Ueberempfindlichkeit des Jodoformidiosynkratikers musste so am ehesten zum Ausdruck kommen. Das ist nun, wie die beiden folgenden Tabellen zeigen, thatsächlich der Fall.

Tabelle V.

	Dimethylsulfat $\frac{CH_3O}{CH_3O}>SO_2$ (Benzollösung)			Toluolsulfosäuremethylester $\frac{C_6H_4(CH_3)}{CH_3O}>SO_2$ (Benzollösung)		
	1 : 100	1 : 200	1 : 1000	1 : 100	1 : 200	1 : 1000
1. Graber*)	V	IV—V	III—IV	V	IV—V	I
2. Hirschberg		III			I—II	
3. Bourgeois			0			0
4. Abel	I—II			II—III		
5. Strähl		II			0	
6. Tymkow	0			0		
7. Stoll			0		0	
8. Brenner (Ekzem)			0		0	
9. Tschan			0		0	
10. Bucher			0		0	
11. Thürkauf (Ekzem)		0	0	0	0	

*) Anmerkung: Laut Versuchsprotokoll traten bei Graber auch überall da, wo die Dimethylsulfatbenzollösung nur in flüchtige Berührung mit der Haut gekommen war, am folgenden Tage schwere ekzematöse Entzündung auf. Darin documentirt sich unter anderem auch die erhöhte Empfindlichkeit dieser Haut.





Tabelle VI.

	Dimethylsululfat $\frac{CH_3O}{CH_3O} > SO_2$ (in Vaselinöl)				Toluolsulfosäuremethylester $\frac{CH_3O}{C_6H_4(CH_3)} >$ (in Vaselinöl)			
	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800
1. Graber. . . .		VII	IV—V	V		III—IV	III	III
2. Bourgeois. .	IV	VI	III—IV	1/2	II	0	0	0
3. Stoll	II	0	0	0	I	0	0	0
4. Bucher	V	0	0	0	0	0	0	0
5. Brenner . . . . (Ekzem)	V—VI	0	0	0	1/2	0	0	0

Es sprechen also die auf diesen Tabellen verzeichneten Ergebnisse ganz eindeutig zu Gunsten der aus den früheren Versuchen gewonnenen Anschauungen:

Das Hautorgan der Jodoformidiosynkratiker (soweit mir solche zu diesen Versuchen zur Verfügung standen) weist in der That eine ausgesprochene Ueberempfindlichkeit auf gegenüber der Methylgruppe CH_3, auch wenn dieser Methylrest nicht in Verbindung mit Halogenen, sondern als Ester der Schwefelsäure oder Toluolschwefelsäure mit der Epidermis in Berührung gebracht wird. Und zwar ist die Wirkung des Toluolsulfosäureesters eine schwächere als die des Dimethylsulfates.

Von einer wirklichen „Idiosynkrasie“ können wir bei diesen Versuchen mit Dimethylsulfat und Paratoluolsulfosäuremethylester natürlich nicht mehr reden; denn, wie aus den Tabellen hervorgeht, können auch normale Menschen (z. B. No. 4, Abel) auf die Application dieser Körper (besonders in höheren Concentrationen) mit ekzemartigen Dermatitiden antworten. Wichtig und durch neue Versuche zum ersten Male bewiesen ist eben die Thatsache, dass Jodormidiosynkratiker gegen die Einführung einer Methylgruppe in das Protoplasma ihrer Hautzellen viel empfindlicher reagiren als gesunde Individuen. In besonders hohem Grade thut das unser empfindlichster Idiosynkratiker, Graber, dessen Haut überall da, wo sie mit der halbprocentigen Dimethylsulfatlösung auch nur in flüchtigste Berührung gekommen ist, mit intensiver vesiculärer Dermatitis antwortet (vergl. Anmerkung).

Aber auch normale Menschen können, wie eben angeführt methylempfindlich sein, wenn auch in viel geringerem Grade und es lässt sich, genau wie beim Jodmethyl, wenn genügend viele Versuchspersonen durchgeprüft sind, eine continuirliche Reihe aufstellen. Den Beginn einer solchen Reihe bildeten diejenigen Individuen, welche (wie Tymkow, Thürkauf) ganz oder beinahe refractär sich verhalten gegen die Einwirkung der Methylgruppe — in der angewandten Concentration —, an den Schluss wäre unser empfindlichster Jodoformidiosynkratiker Graber zu setzen, bei dem sogar das Verweilen einer bloss 1 prom. Lösung von Dimethylsulfat eine intensive vesiculöse Dermatitis zur Folge hat[1]).

1) Dass die Wirkung dieser beiden Körper identisch ist mit der des Jodmethyls CH_3J, nämlich eine Methylirung, geht unter Anderem daraus hervor, dass es dieselben

F. Schluss.

Jedenfalls ist so viel klar: wenn unsere Schlüsse zu Recht bestehen — und die Versuchsresultate lassen kaum eine andere Deutung zu — dass das Wesen der Jodoformidiosynkrasie in einer abnormen Empfindlichkeit gegenüber den Kohlenwasserstoffradicalen mit einem C-Atom besteht, so tritt damit die Jodoformidiosynkrasie als solche aus dem Rahmen ihrer bisherigen absolut isolirten Stellung heraus und wird unserem Verständniss erheblich näher gerückt.

Das Phänomen der Joformidiosynkrasie hat ja an sich schon immer etwas Räthselhaftes; am unerklärlichsten jedoch waren stets die Fälle von erworbener Idiosynkrasie, bei welchen sozusagen über Nacht eine bis dahin für den Körper vollkommen indifferente Substanz die Eigenschaften eines intensiven Giftes erhält.

Für eine Anzahl von solchen erworbenen Idiosynkrasien ist nun das Räthsel mit dem von Bruck geführten Nachweis, dass es sich dabei um anaphylaktische Phänomene handelt, gelöst. Für andere und darunter auch für die Jodoformidiosynkrasie trifft nach den früheren Ausführungen, diese Erklärungsmöglichkeit nicht — oder jedenfalls nicht allgemein — zu. Hier müssen wir uns nach anderen Deutungsversuchen umsehen. Und da eröffnet sich ein Ausweg, wenn wir annehmen dürfen, dass die anscheinend so unvermittelte und unerklärliche Reaction, welche das Wesen der Jodoformidiosynkrasie ausmacht, im Grunde doch nichts anderes vorstellt, als die übermässige Steigerung einer Eigenschaft, die principiell auch der normalen Zelle zukommt, und nur darum latent bleibt, weil die gewöhnlich geprüften Agentien zu schwach sind, um sie in Erscheinung treten zu lassen.

In der Pathologie werden die Begriffe „Ueberempfindlichkeit" = gesteigerte Reactionsfähigkeit gegen Agentien (stofflicher oder energetischer Natur), welche in hinreichender Quantität, Concentration und Zeitdauer auch beim normalen Individuum pathologische Erscheinungen auszulösen vermögen (Beispiele: Licht, Jodtinctur), und „Idiosynkrasie" = qualitativ geänderte specifische (Jadassohn) Reactionsfähigkeit gegen ein Agens, das beim Normalen nie eine Reaction auslöst (Beispiele: Jodoform, Antipyrin etc.), streng auseinander gehalten. Diese Unterscheidung, die ja auch im Interesse der Klarheit und Verständlichkeit durchaus berechtigt, ja nothwendig ist, hat besonders Jadassohn (11) in sehr gründlicher und überzeugender Weise in seiner Lehre von den

zwei Personen sind, welche sich gegen das eine wie andere refractär verhalten, nämlich Tymkow und Thürkauf (vergl. Tabelle II, III, V und VI). Letzterer leidet sogar, was ich noch besonders hervorheben möchte, an einem chronischen, seit vielen Jahren immer wieder recidivirenden Ekzem der Extremitäten und des Gesichtes. Damit ist die merkwürdige Thatsache festgestellt, dass eine Substanz, welche beim Gesunden auf der Haut schwere Reizerscheinungen hervorbringt, für die Haut eines Ekzemkranken (an Stellen, die für gewöhnlich nicht befallen, also auch nicht compensatorisch verdickt sind) vollständig indifferent sein kann, dass sich also Tendenz zur Ekzematisation und chemische Vulnerabilität keineswegs decken. — Natürlich hat die „Methylfestigkeit", wie man diese Erscheinungen nennen kann, ihre Grenzen. Geht man zu höheren Concentrationen über, so sind auch bei diesen beiden Personen Dermatitiden die Folge.



Toxicodermien begründet. Aber auch er ist sich zum Schlusse bewusst, dass diese Unterschiede keine absoluten, principiellen sein müssen, da wir uns „theoretisch vorstellen können, dass auch sie überbrückbar wären".

Unsere eigenen Untersuchungen zeigen, dass sich an dem einen Beispiel der Jodoformidiosynkrasie — und diese gilt ja geradezu als Paradigma einer Idiosynkrasie überhaupt — eine solche Vorstellung nicht nur theoretisch aufstellen, sondern experimentell durchführen und belegen lässt.

Wir konnten darthun, dass es die im Jodoformmolekül enthaltene Methingruppe $CH\equiv$ ist, welche das eigentliche idiosynkrasische Agens bildet, d. h. mit der Gruppe der idiosynkrasischen Zelle in Action tritt, während den Jodatomen dabei, in Folge ihrer chemischen Labilität eine bloss die Verankerung vermittelnde Rolle als Ueberträger zuzuschreiben ist. Das zeigt sich unter Anderem darin vor Allem, dass sich das Jodchloroform $CHCl_2J$ in seiner Wirkung vom Jodoform kaum unterscheidet, und dass bei einem sehr hochgradigen Idiosynkratiker auch die Application des Bromform regelmässig Dermatitis zur Folge hatte.

Diese besondere Affinität des idiosynkrasischen Epidermiszellprotoplasmas ist aber nicht eng oder gar ausschliesslich auf den Methinrest beschränkt. Sie erstreckt sich — bei den einzelnen Individuen in verschiedenem Grade — weiter auf sämmtliche vom Methan direct abgeleiteten Kohlenwasserstoffradicale, auf den Methylenrest des CH_2J_2, und vor Allem auch auf die Methylgruppe CH_3 (mit oder ohne Verbindung mit einem Halogen).

Die Affinität zu dieser Gruppe ist nun aber eine integrirende Eigenschaft des normalen Protoplasmas. Das mag, wie oben ausgeführt, damit zusammenhängen, dass eben Methylirungen im normalen Zellschemismus eine sehr bedeutsame Rolle spielen. Es müssen daher Atomconstellationen, Seitenketten, wenn wir mit Ehrlich reden wollen, schon in der normalen Zelle vorhanden sein, an welche die Methylgruppe sich leicht kuppelt; und thatsächlich ist ja die Existenz solcher Gruppen, z. B. in den Aminosäuren des Eiweissmoleküls, erwiesen.

Es kann daher nicht überraschen, dass sich diese Methylverankerung im Protoplasma des normalen Menschen ohne Weiteres demonstriren lässt. Wir schliessen sie aus der gleichartigen entzündungserregenden Wirkung, die dem Jodmethyl CH_3J, Brommethyl CH_3Br (zum Theil), dem Dimethylsulfat $(CH_3O)_2\ SO_2$, und dem Toluolsulfosäuremethylester $CH_3 . C_6H_4 . SO_2 . OCH_3$ gleichmässig eigen ist. Diese Wirkung lässt sich nur erklären durch eine Verankerung des Methylrestes an (vorläufig noch nicht sicher feststellbare) Gruppen des Zellprotoplasmas; denn das Protoplasma der Zellen, die direct mit den Stoffen in Berührung gekommen sind, und dieses allein ist ja, wie uns ein einfacher Augenschein lehrt, thatsächlich chemisch gegenüber dem gesunden Protoplasma verändert. Die allen diesen Stoffen gemeinsame Veränderungsmöglichkeit kann aber — per exclusionem — nur eine chemische Verbindung CH_3-Zelle (resp. Protoplasma) sein.

Es ist nun von grösster Wichtigkeit die Constatirung, dass diese Affinität Protoplasma—CH_3 keine für alle normalen Epidermiszellen constante Grösse darstellt, sondern individuellen Schwankungen unterworfen

ist. Sie kann niedrig sein, so dass die durch Methylirung ausgelöste Entzündung nur eine geringe ist, sie kann — in den verwendeten Concentrationen — so gross sein, dass die Entzündung sehr intensiv verläuft. — Immer aber, so weit uns unsere, allerdings noch zu spärlichen, Versuche einen solchen Schluss erlauben, ist sie am grössten beim Jodoformidiosynkratiker, und zwar scheint sie vielleicht proportional mit der Empfindlichkeit gegen Jodoform zu wachsen. Weitaus am stärksten manifestirte sie sich bei der Versuchsperson Graber (Dimethylsulfat in 1 prom. Lösung hat bei ihm deutliche Dermatitis zur Folge). Das ist aber gerade das Individuum, das auch gegen Jodoform am stärksten, und selbst gegen Bromoform noch deutlich reagirt, also parallel mit der grössten Methyl- auch die grösste Methinempfindlichkeit aufweist.

Aus all' dem ergiebt sich der Schluss, das thatsächlich das Wesen der Jodoformidiosynkrasie in einer erhöhten Affinität bestimmter im idiosynkrasischen Zellprotoplasma vorhandener Gruppen zu sämmtlichen vom Methan direct abgeleiteten Radicalen, nämlich $CH_3—$, $CH_2=$, $CH\equiv$ und $C\equiv$, besteht, und dass diese Idiosynkrasie nichts Anderes darstellt als die, bei den verschiedenen idiosynkrasischen Individuen in verschieden hohem Grade ausgesprochene Steigerung einer an und für sich auch dem normalen Protoplasma zukommenden Function, der Affinität zur Methylgruppe CH_3.

Vom „methylfesten" Individuum hätten wir dann eine fortlaufende Stufenleiter immer stärkerer Affinitäten bis zum höchst empfindlichsten Jodoformidiosynkratiker, der sogar noch für den aus dem Bromoform abgespaltenen Methinrest empfänglich ist.

Streng logisch genommen müssten wir also nicht von einer **„Jodoformidiosynkrasie"**, sondern von einer **Methyl- resp. Methinüberempfindlichkeit** reden[1]).

---

1) Gegen diese Anschauung lässt sich ein sehr naheliegender Einwand erheben. Er findet seine Begründung in unseren bisherigen Ansichten über die Jodoformidiosynkrasie. Wir sind eben gewohnt, diese als eine qualitative Aenderung der Zellreaction anzusehen, deshalb, weil beim Normalen auch grosse Mengen Jodoforms keine Dermatitis zu erzeugen vermögen. Wenn sie nun hier auf eine quantitative Steigerung einer an und für sich normalen Zellfunction zurückgeführt wird, so scheint nach dieser Theorie die Forderung berechtigt, dass auch der Normale reagirt, wenn ihm nur genügend grosse Mengen „Methin" als Jodverbindung zugeführt werden. Dagegen lassen sich jedoch folgende Ueberlegungen geltend machen: 1. Es existiren thatsächlich verschiedene Grade von Jodoformidiosynkrasie (wie schon die vorgelegten Tabellen beweisen). Es kommen alle Grade vor, vom Individuum, das nur mit einem geringen Erythem antwortet, bis zu dem, das auf die geringsten Jodoformmengen hin mit allerschwersten Dermatitiden reagiert. Quantitative Unterschiede sind also sehr wohl vorhanden. Nur entgehen die leichten Grade für gewöhnlich — aus rein äusserlichen Gründen — der Beobachtung.

2. Man darf sich die Jodoformwirkung nicht einfach als eine Massenwirkung vorstellen. Man muss annehmen, dass die Affinität der CH_3-Gruppe im Jodmethyl (oder im Dimethylsulfat) zum Protoplasma eine bestimmte Grösse (vergleichbar der elektrischen Spannung) repräsentirt, die normaler Weise (nicht aber bei „methylfesten" Individuen in der angewandten Concentration) zum Ausgleich, d. h. zur Verbindung



Zum Schluss noch eine kurze Bemerkung. Die Frage der Jodoformidiosynkrasie ist bereits mehrfach unnötig noch verwickelter geworden, als sie es an sich ist, dadurch, dass man nicht immer streng unterschieden hat zwischen der Jodidiosynkrasie und der echten Jodoformidiosynkrasie. Es ist nun wohl möglich, dass sich unter dem, was uns klinisch als reine Jodoformidiosynkrasie imponirt, auch noch verschiedene im Wesen ganz differente Vorgänge verbergen. Die Schlüsse, die wir aus unseren Versuchen zu ziehen uns berechtigt glaubten, gelten natürlich, streng genommen, nur für die von uns untersuchten Personen und müssten, um Allgemeingültigkeit zu erlangen, an einem sehr grossen Material, wie es mir nicht zur Verfügung steht, bestätigt werden.

Dass es auch andersartige Formen von Jodoformidiosynkrasie gibt, scheint mir ganz sicher. Eine unserer Patientinnen z. B. reagirt jedesmal mit einem acuten Ekzem, wenn man Jodoform, Sublimat, Carbol oder Lysol — in den geringsten Concentrationen — auf die Haut bringt. Hier muss natürlich etwas ganz anderes zu Grunde liegen als eine Methinüberempfindlichkeit, das wir einstweilen bloss als erhöhte Empfindlichkeit gegen die verschiedensten chemischen Reize bezeichnen, aber nicht näher definiren können. Die experimentelle Ergründung solcher Zustände müsste ganz andere Wege einschlagen als die oben begangenen. Nach meiner Erfahrung sind aber solche Formen von „polyvalenter“ Idiosynkrasie keineswegs sehr selten.

Literatur.

1. Bruck, C., Experimentelle Beiträge zur Aetiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermat. u Syphilis. 1909.
2. Bruck, C., Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910. S. 517.
3. Klausner, Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1451.
4. Neisser, A., Ueber Jodoform-Exantheme. Deutsche med. Wochenschr. 1884. S. 467.
5. Friedberger, E., Die Anaphylaxie. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 11.
6. Jadassohn, J., Zur Kenntniss der medicamentösen Dermatosen. Verhandlg. der deutschen dermat. Ges. V. Congress. 1896.
7. Engeland, R., Ueber Hydrolyse von Casein und den Nachweis der dabei entstandenen Monoaminosäuren. Ber. 42. S. 2962. Ibid. 43. S. 2662.
8. His, W., Arch. f. exper. Pharm. Bd. 22. S. 253.
9. Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 59. S. 32.
10. Schulze und Trier, Ueber die in den Pflanzen vorkommenden Betaine. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 67. S. 46.
11. Jadassohn, Die Toxicodermien. Deutsche Klinik. Bd. 10. S. 117.

Protoplasma — CH_3 führt. Die Affinität Jodoform (resp. Methin-) — Protoplasma ist beim Normalen um vieles geringer und führt deshalb nicht zum Ausgleich, beim Idiosynkrasiker aber in Folge der besonderen Constitution seines Protoplasmas (Anwesenheit specifischer (oder Vermehrung schon normal vorhandener CH-avider Gruppen?) viel stärker ausgeprägt und entlädt sich daher in der Verankerung des Methinrestes an das Protoplasma. Wenn auch das vorläufig nur eine Veranschaulichung der thatsächlichen Verhältnisse darstellt, so ist doch klar, dass in diesem Falle der Normale auch auf sehr grosse Jodoformmengen nicht reagiren kann, weil ja dadurch die Affinität, das Gefälle, oder wie man das nennen will, nicht gesteigert wird.



XXXIX.

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Strassburg.

Weitere Untersuchungen über den differenten Abbau von Weizen- und Hafermehl beim Phlorizinhund.

Von

Dr. **Klotz,**

Assistent der Klinik.

In dieser Zeitschrift habe ich kürzlich über den differenten Abbau von Weizen- und Hafermehl beim Phlorizinhungerhund berichtet. Ich konnte feststellen, dass Weizenmehl die Fettleber verhütet, Hafermehl dagegen nicht, dass also vom Weizenmehl der hepatische, vom Hafermehl der anhepatische Weg eingeschlagen wird.

Es blieb aber noch ein Punkt meiner Untersuchungen zu erklären übrig, auf den auch die rein klinische Beobachtung nachdrücklich hinwies: das häufige Versagen der therapeutischen Haferwirkung. Auch bei meinen Versuchen am Phlorizinhund hatte ich mehrere Versager, d. h. Weizenmehl führte zur Fettleber, und Hafermehl verhütete die Leberverfettung. Ich fand keine direkte Erklärung für diese Fehlversuche, sondern wies nur auf die Analogie mit dem Abbau des Glycerins beim Diabetiker hin, der dasselbe teils glykogen, teils aglykogen verwerthet bzw. nicht verwerthet. Warum das Glycerin aber das eine Mal den hepatischen, das andere Mal den anhepatischen Weg geht, blieb eine offene Frage.

In den nachfolgenden Untersuchungen liegt nun meines Erachtens die Erklärung für die erwähnten Fehlversuche.

Im Hinblick auf die starke Beeinflussung der Säurebildung im Hafer[1]) und Weizen durch saccharolytische Mikroben und chemische Agentien suchte ich diese Verhältnisse auf das klinische Gebiet zu übertragen. Ich liess Hunde längere Zeit hindurch ausschliesslich mit Milch und Kohlehydraten füttern, in der Absicht, bei ihnen auf diese Weise eine exquisit saccharolytische Darmflora zu züchten und eine kräftige Lactaseproduction zu erreichen. Die Milch war ausserdem mit Hilfe von Kefirtabletten gesäuert. Als Kohlehydrate kamen Weissbrot, Semmeln, Kartoffeln, Erbsen, Reisbrei und Hafergrütze zur Verwendung.

Wieder andere Hunde wurden ausschliesslich mit Fleisch ernährt; ich hoffte so, die Gärungserreger im Darmtractus auf ein Mindestmaass herabzumindern.

Die Fleischkost bestand in der Hauptsache aus rohem Fleisch, daneben wurden gekochtes Fleisch, Hackfleisch, Bratenreste und Eier verfüttert. Als Getränk: Wasser und Mittags Fleischbrühe.

1) Klotz, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73. H. 4. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10. Nr. 6.



Nach dieser durchschnittlich 5—6 Wochen dauernden Vorbereitungszeit wurde alsdann Weizen- und Hafermehl in üblicher Weise verfüttert. Der Hund hungerte 5 Tage, bekam am 6. und 7. Tage je 0,2 Phlorizin pro Körperkilo subcutan und 8,0 bis 10,0 Mehl pro Körperkilo per os. Tötung durch Entbluten am 8. Tage. Bestimmung des Leberfettgehaltes im Soxhletapparat bei vierstündiger Extractionsdauer.

Die Resultate entsprachen den theoretischen Voraussetzungen, d. h. die Milchhunde bauten das leicht vergärbare Hafermehl in bekannter Weise ab: es entstand die typische Fettleber. Die Einwirkung einer hochactiven saccharolytischen Darmflora und einer kräftigen Lactase zeigte sich aber weiter darin, dass auch das schwerer vergärbare Weizenmehl wesentlich energischer abgebaut wurde. Es gelang in einer grossen Anzahl von Fällen auch mit Weizenmehl Fettlebern zu erzielen bzw. den Fettgehalt der Leber so zu steigern, dass von einer typischen Weizenmehl-Glykogenleber nicht mehr die Rede sein konnte.

Wie verhielten sich dagegen die Fleischhunde? Hier mussten die Versuchsergebnisse umgekehrt ausfallen, wenn die theoretischen Ueberlegungen richtig formulirt waren, d. h. bei dem schwer vergärbaren Weizenmehl mussten mangels einer kräftigen saccharolytischen Darmflora und Verarmung an Lactase ausschliesslich Glykogenlebern erwartet werden, bei Hafermehl dagegen die obigen Factoren sich dahin geltend machen, dass der Abbau langsamer von statten ging, d. h. sich nach der Richtung des Weizenmehlabbaues verschob.

Das war in der That der Fall: Bei den Fleischhunden war der Leberfettgehalt nach Hafermehl wesentlich herabgesetzt, ja es kamen mehrfach Glykogenlebern zur Analyse.

Aus diesen Versuchen erhellt die ausserordentliche Bedeutung der Darmflora, deren Wirksamkeit in dieser Richtung bisher wohl unterschätzt worden ist. Durch systematische Beeinflussung der Kost gelingt es, eine Componente der Darmflora einseitig so zu vermehren oder aber in ihrer Entwickelung zu hemmen, dass der normale Ablauf des Mehlabbaus im Darm auf's Eingreifendste beeinflusst, ja unter Umständen sogar direct umgekehrt zu werden vermag.

Hierin liegt meines Erachtens der Schlüssel zu den schon erwähnten bisher ungeklärten Fehlversuchen. Bei meinen früheren Versuchen wurde der Kost der Versuchsthiere keine Beachtung geschenkt, es wurde auch bei Tieren, die frisch vom Lande oder aus der Stadt angekauft worden waren, niemals eruirt, ob sie bisher besonders mit Milch und Kohlehydraten gefüttert worden waren oder mit gemischter Kost. Aus den mitgetheilten Versuchen geht aber zur Evidenz hervor, wie wichtig es ist, zu wissen, wie das Thier ernährt worden ist.

Ueberträgt man diese Ergebnisse auf das Gebiet der Klinik, so kann man sich zwanglos vorstellen, dass ein Diabetiker, der eine kräftige, saccharolytische Darmflora besitzt, das Hafermehl glatt normal abbauen wird, dass er aber, wenn besonders günstige diesbezügliche darmmikrobielle Verhältnisse vorwalten, auch noch das Weizenmehl kräftig aufspalten und es als Gärungssäure verwerthen wird. So würde es sich erklären, dass gelegentlich auch mit Weizenmehl — den theoretischen Bedenken



zum Trotz — günstige Heilerfolge erzielt worden sind. Umgekehrt liegen die Verhältnisse, wenn die Darmflora des Diabetikers so beschaffen ist, dass sie selbst den leichter vergärbaren Hafer nicht energisch genug abzubauen vermag, wie es normaler Weise geschieht. In solchen Fällen wirkt Hafer nicht anders wie Weizen. Es ist von hohem Interesse und schliesst sich dem hier vorgetragenen Gedankengang wirkungsvoll an, dass Lipetz[1]) seiner Zeit bei günstig verlaufenden Haferkuren die Stuhlbakterien stark vermehrt fand, während diese Vermehrung bei erfolglosen Haferkuren ausblieb.

Hier spielt dann ferner noch eine wichtige Rolle die Aufschliessbarkeit der Stärkekohlehydrate durch die vorherige Art der Zubereitung. Werden die Mehle längere Zeit im Wasser gekocht[2]), dann wird, wie ich bereits erörtert habe, dem Angriff der Bakterien und Enzyme der Boden geebnet. Lässt man beispielsweise den Hafer nur kurze Zeit kochen und trifft er im Darm noch eine wenig energische saccharolytische Flora an, dann dürften Misserfolge begreiflich sein. Und in gleicher Weise erklären sich Heilerfolge von Weizenmehl, das durch langes Kochen aufgeschlossen, von einer gährungskräftigen Darmflora so energisch abgebaut wird, dass es ähnlich wie Hafer wirkt.

Und noch ein Factor ist zu berücksichtigen: die gleichzeitige Anwesenheit von katalytisch wirkenden Agentien. Ich habe versucht, die Ergebnisse der Säurebildungsversuche, über die Eingangs dieser Arbeit berichtet wurde, auf diesem Gebiete der experimentellen Pathologie zu verwerthen.

Zuerst suchte ich folgende Frage zu entscheiden: Gelingt es bei einem mit gemischter Kost ernährten Hunde durch längerdauerndes vorheriges Kochen des Weizenmehls und Zusatz von Kaliumphosphat den Abbau so zu beschleunigen, dass Fettlebern entstehen?

Es wurden 5 Versuche angestellt, von denen 2 im angegebenen Sinne ausfielen, 3 dagegen nicht. In 2 Fällen ergab sich Leberverfettung, in dreien verlief trotz Zusatz des Katalysators und vorheriger Aufschliessung durch längeres Kochen der Abbau normal und ergab Glykogenlebern.

Die zweite Frage war gewissermaassen das Gegenstück der ersten: Gelingt es, die den Haferabbau hemmende Wirkung vorheriger einseitiger Fleischfütterung durch Zusatz von Kaliumphosphat zum Mehl zu paralysiren, so dass die normale Haferfettleber entsteht? Von den angestellten 3 Versuchen fielen 2 in diesem Sinne aus: sie ergaben theilweise hochgradige Fettleber. Im Versuch 1 blieb dagegen die Katalysatorwirkung aus; es fand sich eine Glykogenleber vor. Beim Hafermehl ist nun aber zu berücksichtigen, dass es nicht vorher gekocht werden konnte, weil es sich als technisch unmöglich erwies, den dicken Brei durch die Schlundsonde zu verabfolgen und spontan keiner der 3 Hunde die mit Kaliumphosphat versetzte Hafermehlsuppe frass. Sie musste daher in kaltem

1) Lipetz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56.

2) Klotz, l. c. vgl. Nagao. Diese Zeitschr., Bd. 9, H. 2 und Lang, ebenda, Bd. 8, H. 1.



Wasser angerührt durch die Sonde verabfolgt werden. Ich will es unentschieden lassen, ob nicht durch vorheriges aufschliessendes Kochen die Versuche noch eindeutiger ausgefallen wären.

Immerhin geht jedoch aus dieser Versuchsreihe hervor, dass es wohl gelingt, durch Katalysatoren den Mehlabbau im Darm zu befördern, dass dieses Resultat aber kein gesetzmässiges ist. Es kommen Ausnahmen vor, für die eine Erklärung fehlt.

Ganz ähnliche Ergebnisse erhielt ich endlich bei Versuchen, die den Abschluss dieser ganzen Frage bilden. Nachdem der Einfluss der Darmflora auf den Ablauf der Mehlvergährung sichergestellt war, hatte es noch Interesse, zu untersuchen, ob auch bei dem bekannten Rosenfeld'schen Fundamentalversuch mit Dextrosefütterung per os sich eine Variation ergeben würde, wenn er am vorher mit Milch-Kohlehydraten ernährten Thier angestellt wurde.

Bekanntlich hat Rosenfeld gefunden, dass die Leberverfettung des Phlorizinhungerhundes durch Zufuhr von Dextrose per os aufgehoben werden kann.

Ich fütterte 8 Hunde in schon geschilderter Weise mit Kefirmilch und Kohlehydraten und stellte dann den Rosenfeld'schen Versuch an. Es fand sich in der That in 3 Fällen eine Fettleber, in 5 Fällen eine normale oder annähernd normale Glykogenleber.

Damit ist die Bedeutung der Darmflora für diese ganze Frage bewiesen, denn der Rosenfeld'sche Versuch fällt am Hund bei gemischter Kost stets gleichsinnig aus. Hier kam es dagegen schon bei 3 von 8 Fällen zum Durchbrechen des Gesetzes. Warum sich nun nicht in allen Fällen die Darmflora in dem gedachten Sinne beeinflussen lässt, ist nicht zu beantworten. Hier müssen noch specielle Factoren im Organismus wirksam sein, die einen Einfluss nach der Richtung hin ausüben, dass sie die Symbiose der einzelnen Darmmikroben reguliren. Das beste Beispiel für solche uns noch nicht bekannten Vorgänge bilden die

Versuche 20 und 21. Beide Versuchsthiere waren Zwillinge, gleich gross, gleich schwer, von gleichem Temperament, sich äuserlich zum Verwechseln ähnlich, 5 Wochen lang absolut gleichartig ernährt, kurz die denkbar günstigsten Versuchsbedingungen und dennoch standen sich die Versuchsergebnisse gegenüber wie Tag und Nacht.

Mit Fleisch ernährte Hunde.

Protokoll No. 1. Anfangsgewicht 5800 g. Nach 5 Hungertagen: 5500. 1,2 Phlorizin. 55 g Weizenmehl. Fettgehalt der Leber = 12,2 pCt.

Protokoll No. 2. Anfangsgewicht: 4170 g. Nach 5 Hungertagen: 3950. 0,8 Phlorizin. 39 g Weizenmehl. Fettgehalt der Leber = 11 pCt.

Protokoll No. 3. Anfangsgewicht: 5460 g. Nach 5 Hungertagen: 5240. 1,2 Phlorizin. 52 g entfettetes Hafermehl. Leberfettgehalt = 10,2 pCt.

Protokoll No. 4. Anfangsgewicht: 4570 g. Nach 5 Hungertagen: 4370. 0,9 Phlorizin. 43 g entfettetes Hafermehl. Leberfettgehalt = 24,3 pCt.

Protokoll No. 5. Anfangsgewicht: 6200 g. Nach 5 Hungertagen: 5820. 1,2 Phlorizin. 48 g entfettetes Hafermehl = 8,0 pro Kilo. Leberfettgehalt = 21 pCt.

Protokoll No. 6. Anfangsgewicht: 7200 g. Nach 5 Hungertagen: 7000. 1,4 Phlorizin. 56 g Hafer (fettfrei). (= 8,7 pro Kilo.) Leberfettgehalt = 16 pCt.

Ergebniss: Durchschnittlicher Fettgehalt der Leber bei Weizenmehl = 11,6 pCt. Durchschnittlicher Fettgehalt der Leber bei Hafermehl = 17,9 pCt. Bei einseitig mit Fleisch gefütterten Hunden wird der normaler Weise leicht von statten gehende Abbau des Hafermehls so verlangsamt, dass statt des durchschnittlichen Leberfettgehaltes von 43 pCt. bei Haferfütterung ein solcher von nur 17,9 pCt. resultirt. Beim Hund in dessen Darmflora die Proteolyten überwiegen, werden Weizenmehl und Hafermehl in anähernd gleicher Weise — glykogen — abgebaut.

Mit Kohlehydraten gefütterte Hunde.

Protokoll No. 7. Anfangsgewicht: 2810 g. Nach 5 Hungertagen: 2690. 0,5 Phlorizin. 26 g Hafermehl. Leberfettgehalt = 40 pCt.

Protokoll No. 8. Anfangsgewicht: 2500 g. Nach 5 Hungertagen: 2380. 0,5 Phlorizin. 23 g Hafermehl. Leberfettgehalt = 42,4 pCt.

Protokoll No. 9. Anfangsgewicht: 2400 g. Nach 5 Hungertagen: 2130. 0,5 Phlorizin. 21 g Weizenmehl. Leberfettgehalt = 25,3 pCt.

Protokoll No. 10. Anfangsgewicht: 2710 g. Nach 5 Hungertagen: 2480. 0,5 Phlorizin. 24 g Weizenmehl. Leberfettgehalt = 18 pCt.

Protokoll No. 11. Anfangsgewicht: 2860 g. Nach 5 Hungertagen: 2700. 0,5 Phlorizin. 27 g Weizenstärke. Leberfettgehalt = 19 pCt.

Ergebniss: Durchschnittlicher Fettgehalt der Leber bei Weizenmehl = 20,8 pCt. Durchschnittlicher Fettgehalt der Leber bei Hafermehl = 41,2 pCt. Bei Hunden mit vorwiegend saccharolytischer Darmflora vollzieht sich der normaler Weise träge Weizenmehlabbau schneller, der Fettgehalt steigt auf 21 pCt., während er normaler Weise circa 12 pCt. beträgt.

Mit gemischter Kost ernährte Hunde.

Protokoll No. 12. Anfangsgewicht: 2270 g. Nach 5 Hungertagen: 2080. 0,4 Phlorizin. 20 g Weizenmehl und 2,0 Kaliumphosphat. Fettgehalt der Leber = 13 pCt.

Protokoll No. 13. Anfangsgewicht: 5810 g. Nach 5 Hungertagen: 5650. 1,2 Phlorizin. 56 g Weizenmehl und 5,0 Kaliumphosphat. Leberfettgehalt = 17,9 pCt.

Protokoll No. 14. Anfangsgewicht: 7470 g. Nach 5 Hungertagen: 7280. 1,4 Phlorizin 72 g Weizenmehl und 7,0 Kaliumphosphat. Leberfettgehalt = 18,8 pCt.

Protokoll No. 15. Anfangsgewicht: 4110 g. Nach 5 Hungertagen: 3950. 0,8 Phlorizin. 39 g Weizenmehl und 4,0 Kaliumphosphat. Leberfettgehalt = 23 pCt.

Protokoll No. 16. Anfangsgewicht: 4050 g. Nach 5 Hungertagen: 3880. 0,8 Phlorizin. 38 g Weizenstärke und Calciumphosphat + Kaliumphosphat aa. 2,0. Leberfettgehalt = 46 pCt.

Ergebniss: Normaler Weise beträgt der Fettgehalt der Leber nach Weizenmehlfütterung bis zu 15 pCt. Fett. Durch Anreicherung der sacharolytischen Darmflora gelingt es, den relativ langsamen Weizenmehlabbau zu beschleunigen, so dass der Leberfettgehalt auf 20,8 im Durchschnitt gesteigert werden kann. Verabfolgung von Kaliumphosphat und längeres vorheriges Kochen der Mehlsuppe ermöglicht es in einigen Fällen den Abbau des Weizenmehls noch mehr zu activiren, so dass schliesslich in Versuch No. 15 sogar 46 pCt. Fett erzielt wurden, eine Zahl, die sonst für Hafermehllebern typisch ist.



Fleischgenährte Hunde.

Protokoll No. 17. Anfangsgewicht: 11000 g. Nach 5 Hungertagen: 10600. 2,2 Phlorizin. 90 g fettfreier Hafer + 7,5 Kaliumphosphat. Leberfettgehalt = 14 pCt.

Protokoll No. 18. Anfangsgewicht: 7300 g. Nach 5 Hungertagen: 7010. 1,4 Phlorizin. 70 g Hafermehl + 5,0 Kaliumphosphat. Leberfettgehalt = 28,5 pCt.

Protokoll No. 19. Anfangsgewicht: 6700 g. Nach 5 Hungertagen: 6700. 1,2 Phlorizin. 63 g Hafermehl + 5,0 Kaliumphosphat. Leberfettgehalt = 43,3 pCt.

Ergebniss: In zwei von drei Versuchen gelingt es, durch Zusatz von Kaliumphosphat den Abbau des Hafermehles zu beschleunigen, so dass trotz der durch vorige Fleischmast einseitig modificirten Darmflora die Erzeugung einer Fettleber gelingt. Im Versuch 17 dagegen gelingt es nicht, die anormalen bakteriellen Verhältnisse im Darm zu paralysiren.

Kohlehydratgenährte Hunde.

Protokoll No. 20. Anfangsgewicht: 1800 g. Nach 5 Hungertagen: 1550. 0,3 Phlorizin. 15,0 Dextrose per os. Leberfettgehalt = 9 pCt.

Protokoll No. 21. Anfangsgewicht: 1750 g. Nach 5 Hungertagen: 1580. 0,3 Phlorizin. 15,0 Dextrose. Leberfettgehalt = 35 pCt.

Protokoll No. 22. Anfangsgewicht: 6860 g. Nach 5 Hungertagen: 6570. 1,4 Phlorizin. 65,0 Dextrose. Leberfettgehalt = 15 pCt.

Protokoll No. 23. Anfangsgewicht: 4400 g. Nach 5 Hungertagen: 4180. 0,8 Phlorizin. 41,0 Dextrose. Leberfettgehalt = 12 pCt.

Protokoll No. 24 Anfangsgewicht: 2600 g. Nach 5 Hungertagen: 2410. 0,4 Phlorizin. 24,0 Maltose. Leberfettgehalt = 19 pCt.

Protokoll No. 25. Anfangsgewicht: 2900 g. Nach 5 Hungertagen: 2650. 0,6 Phlorizin. 26,0 Maltose. Leberfettgehalt = 40 pCt.

Protokoll No. 26. Anfangsgewicht: 5400 g. Nach 5 Hungertagen: 2650. 1,1 Phlorizin. 40,0 Dextrose (8 pro Kilo). Leberfettgehalt = 11,5 pCt.

Protokoll No. 27. Anfangsgewicht: 2910 g. Nach 5 Hungertagen: 2560. 0,55 Phlorizin. 25,0 Dextrose. Leberfettgehalt = 42 pCt.

Ergebniss: In 3 von 8 Versuchen lässt sich bei phlorizinvergifteten Hunden mit saccharolytischer Darmflora die Fettleber nicht durch Dextrose verhüten.

Welche Nutzanwendung ergiebt sich nun aus diesen Versuchsergebnissen für die Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels beim Menschen?

Die Bedeutung meiner Befunde für die Klinik des Diabetes habe ich schon hervorgehoben. Es bedarf meines Erachtens nicht der Annahme einer „alkoholextrahirbaren Substanz im Hafer"[1]) oder ähnlicher Speculationen, um seine „specifische" Wirkung zu erklären. Die Haferwirkung ist keine absolut specifische, sondern nur eine relativ specifische; es können bei bestimmter Versuchsanordnung und in geeigneten günstigen Fällen auch andere Kohlehydrate u. U. die gleiche Wirkung entfalten. Diese

1) Verhandl. des Congresses f. innere Medicin 1911 in Wiesbaden. Münch. med. Wochensch. 1911. No. 19.



Feststellung rührt nicht an der hervorragenden Stellung, die dem Hafer kraft seiner biochemischen Natur zuerkannt werden muss. Der Hafer wird so lange als das für den Diabetiker geeignetste Getreidemehl bezeichnet werden müssen, bis es gelingt, entweder die anderen Getreidemehle künstlich so zu modificiren, dass sie dem Hafer gleich werden, oder aber neue Stärkekohlehydrate gefunden werden, die dem Hafer biochemisch gleichwerthig bezw. überlegen sind.

Vielleicht ergeben sich aus der Thatsache, dass eine exquisit saccharolytische Darmflora für den Abbau der Mehle von höchster Bedeutung ist und dass die Vergährung der Mehle in vielen Fällen durch Kalium- bezw. Calciumphosphat und Calciumlactat befördert wird, therapeutische Winke für die Behandlung des Diabetes.

Dieses Problem ist nicht neu. Stocklasa[1]) hat bereits auf die zuckerabbaufördernde Wirkung des Kaliums aufmerksam gemacht und gerathen, den Diabetikern eine Pflanzennahrung zu reichen mit maximalem Kaligehalt. Jedenfalls wäre es von grossem klinischen Interesse, diese Frage am Krankenbett zu prüfen.

Die Ansichten bezüglich der v. Noorden'schen Haferkur sind ja zur Zeit noch sehr getheilt und die letzte grosse Discussion in Wiesbaden[2]) über dieses Thema zeugte von einer geradezu erstaunlichen Disharmonie der Anschauungen. Ich möchte an dieser Stelle auf einige Haupteinwürfe gegen die Haferwirkung bezw. meine Erklärung derselben eingehen und versuchen, sie zu entkräften. Mohr[3]) hat bei pankreasdiabetischen Hunden Glykogen in der Leber gefunden und glaubt nicht, dass die Haferstärke anders wirke wie jedes andere Kohlehydrat.

Wenn nach Haferfütterung bei entpankreasten Hunden Glykogen in der Leber gefunden wird, so ist das nicht weiter verwunderlich, besonders wenn grössere Mengen verfüttert werden. Infolge des ununterbrochenen endosmotischen Stromes im Dünndarm müssen fortwährend kleine Mengen von höhermolekularen Abbauproducten des Hafers resorbirt werden und der weiteren Vergährung sich entziehen. Diese werden dann natürlich den hepatischen Weg gehen und als Glykogen abgelagert werden. Gross kann diese Fraction jedoch bei der Schnelligkeit, mit der die Depolymerisation beim Haferabbau von statten geht, nicht sein.

Rosenfeld[4]) selbst weist bezüglich der Versuchsanordnung beim Phlorizinhund darauf hin, „dass, wenn man die Menge steigert, in denen diese Derivate verabreicht werden, die Versuche dadurch unrein werden, dass durch Stoffe, wie z. B. die Glykonsäure, Glykogenbildung erzielt und alsdann eine indirecte Bildung von Glykose erreicht wird“.

Mohr macht ferner den Einwand[5]), dass die Leberverfettung nach Haferverfütterung beim Phlorizinhund als complicirter Process von De-

1) Stocklasa, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 62.
2) Referat Münch. med. Wochenschr. 1911. No. 19.
3) Mohr, Discussionsbemerkung. Wiesbaden Ref. l. c.
4) Rosenfeld, Verhandl. d. 24. Congresses f. innere Medicin. Wiesbaden 1907.
5) Mohr, l. c.



generation und Infiltration nicht zur Klärung der Haferkurerfolge geeignet sei.

Es bleibt ja unbenommen, über die qualitative Natur des Leberfettes zu denken, was man will. Die Thatsache, dass nach Weizenmehlfütterung 10—15 pCt. Fett extrahirt werden, nach Haferfütterung dagegen das 3—4fache, beweist aber, dass Weizenmehl und Hafermehl diametral verschieden auf die Quantität des Leberfettes wirken.

Wichtiger scheinen mir die Bedenken Falta's[1]) zu sein, der sich mit v. Noorden gegen die Annahme einer weitgehenden Vergährung des Hafers ausspricht. Naunyn hat bekanntlich zuerst durch Lipetz[2]) die Meinung aussprechen lassen, dass die günstige Haferwirkung durch intensive Vergährung zu erklären sei. Lipetz fand bei erfolgreichen Haferkuren starke Vermehrung der Stuhlbakterien, bei erfolglosen Kuren blieb die Bakterienvermehrung aus. Dass unter Haferkost eine Vermehrung der Stuhlbakterien eintritt, ist zweifellos und anscheinend das Normale. Wenn die Bakterienvermehrung ausbleibt, so ist das als anormal anzusehen. In solchen Fällen findet keine ausgiebige Vergährung statt und die günstige Haferkurwirkung wird vermisst. Warum es im ersten Fall zu einer starken Bakterienvermehrung kommt, im anderen nicht, diese Frage ist leider nicht zu beantworten. Wir müssen uns mit der Erkenntniss zufrieden geben, dass unter normalen Verhältnissen für die Dünndarmsaccharolyten der Hafer ein mächtiges Excitans darstellt, dass in anderen Fällen dagegen von einer solchen activirenden Wirkung des Hafers auf die Saccharolyten nichts zu merken ist.

An der wichtigen Thatsache, dass günstige Haferwirkung nur unter günstigen darmmikrobiellen Verhältnissen zu Stande kommt, ist nicht zu zweifeln. Eine kräftige auf Vergährungsprocesse zugeschnittene Darmflora ist für eine erfolgreiche Haferkur Bedingung.

Arany[3]) wies gleichfalls jüngst darauf hin, dass seiner Meinung nach die Darmflora beim Diabetes unter aphysiologischen Bedingungen stehen dürfte. Wie Pavy nimmt auch Arany — allerdings zu Unrecht — an, dass die Kohlehydrate im Darm in Fett umgewandelt werden. „Welche Substanzen die Ueberführung des Zuckers in Fett besorgen, lässt sich nicht feststellen, doch glaube ich keinen Fehlgriff zu machen, wenn ich diese Wirkung der Darmflora zuschreibe". Es erscheint Arany wahrscheinlich, dass „der Darmsaft von den sich in dem Darm befindenden Bakterien gewisse Substanzen erhält, die manche Fermente activiren oder aber auch selbstständig gewisse Stoffwechselvorgänge bewerkstelligen". „Eine ähnliche Mitwirkung der Darmflora kann man auch bei der im Darm vor sich gehenden Umwandlung der Spaltproducte der Stärke in Fett annehmen."

An dieser Darlegung ist gewiss jedes Wort hypothetisch. Mir kam es jedoch nur darauf an, zu zeigen, dass man in neuerer Zeit den fermentativen und mikrobiellen Verhältnissen im Darm wieder grössere Aufmerksamkeit zu schenken beginnt.

---

1) Falta, Ergebnisse der inneren Medicin u. Kinderheilkunde. Bd. 2.
2) Lipetz, l. c.
3) Arany, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therapie. 1910. Februarheft.



Auf die Bedeutung der Vergährungsproducte für den Diabetiker hat gleichfalls Naunyn ausdrücklich hingewiesen.

Die Naunyn'sche[1]) Theorie von der Bedeutung und dem Werth der Gährungsproducte erweist sich gegenüber allen anderen Erklärungsversuchen als die wahrscheinlichste.

Falta[2]) selbst bestätigt indirect die Vergährungshypothese durch folgenden Passus: „Gerade die ungünstig verlaufenden Fälle von Haferkur zeigen ja, dass bei lege artis durchgeführten Kuren Gährungsprocesse vollständig fehlen können".

Falta berichtet selbst, dass er bei mit Hafer gefütterten pankreasdiabetischen Hunden Leberverfettung fand, dagegen kein Glykogen, und dass ein Theil des zugeführten Kohlehydrates der Vergährung anheimgefallen sein muss. Er sucht dann freilich diesen Befund dadurch abzuschwächen, dass er für den Menschen andere Verhältnisse annimmt, da bei diesem der Pankreassaft nicht fehlt. Da ist richtig. Ein totaler Mangel von diastatischem Ferment würde die Depolymerisation der Mehle erheblich verzögern. Aber bei dem Reichthum des Organismus an diastatischen Fermenten, bei der ungeheuren Schnelligkeit, mit der sich die Hydrolyse der Stärke im Organismus vollzieht, kann hierin allein nicht der springende Punkt erblickt werden. Immerhin könnte man sich vorstellen, dass unter diesen Umständen der charakteristische rapide Haferabbau so verlangsamt wird, dass er sich dem von Natur aus trägeren des Weizenmehles nähert und damit seine Sonderstellung einbüsst.

Bezüglich der Ansicht Falta's, dass die Gährungsproducte nicht das Absinken der Ketonurie zu erklären vermögen, ist zuzugeben, dass beispielsweise niedere Fettsäuren dieselbe nur steigern können. Ich habe bereits darauf hingewiesen, dass ich nicht an eine Vergährung nach der Richtung der Milchsäure etc. hin glaube.

Die Haferwirkung lediglich als Folge der Eiweisseinschränkung zu betrachten, weist Falta mit guten Gründen zurück.

Aus theoretischen Gründen habe ich bezweifelt, dass beim Hafermehl, dem am leichtesten und intensivsten vergährenden Mehl, vorzugsweise Säuren vom Charakter der Milchsäure gebildet würden. Es müssten unter diesen Umständen ohne Frage schwere Störungen der Darmthätigkeit zu gewärtigen sein. Wenn man bedenkt, welche enormen Quantitäten Mehl bei der Haferkur eingeführt werden, und nun annimmt, dass die Gährungssäuren im Wesentlichen Milchsäure, Essigsäure u. a. sind, dann dürften bei der Rapidität des Abbaus Intoxicationserscheinungen nicht ausbleiben. in Anlehnung an die Rosenfeld'sche Theorie der enteralen Zuckeroxydationswege habe ich darauf hingewiesen, dass das Hafermehl als Kohlehydratsäure in den Stoffwechsel eintritt und mir auf Grund der Thatsache der Verwerthbarkeit derselben vom diabetischen Organismus (Baumgarten) die günstige Wirkung der Haferkur bei Diabetes erklärt.

1) Naunyn, Diabetes mellitus.

2) Falta, l. c.



XL.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie
zu Rostock.

Beiträge zur Kenntniss des Verhaltens von Kohlenoxydblut zu gewissen fällenden Agentien.

Von

Kurt Gestewitz.

Dass Kohlenoxydhämoglobin in reiner Form, ja in Krystallen darstellbar ist, ist eine längst bekannte Thatsache. Ebensowenig ist es zweifelhaft, dass sich durch Centrifugiren aus Kohlenoxydblut die das CO enthaltenden rothen Blutkörperchen vom Serum ohne Verlust ihres CO-Gehaltes abtrennen lassen. Ob aber aus verdünntem Blute oder gar aus aufgelösten Blutkörperchen sich durch fällende Mittel das Kohlenoxyd mitfällen lässt, ist trotz grosser praktischer und theoretischer Bedeutung dieser Frage, recht ungenügend erforscht. Das Nachstehende soll zur Klärung dieser Frage Einiges beitragen.

I. Theil, betreffend Versuche mit Kohlenoxydblut, dessen rothe Blutkörperchen nicht aufgelöst sind.

Lassen sich mit Kohlenoxyd beladene rothe Blutkörperchen aus mit physiologischer Kochsalzlösung stark verdünntem Blute unter Verlust ihrer Form niederschlagen, ohne dabei ihres CO-Gehaltes verlustig zu gehen?

Diese Frage ist vom theoretischen Standpunkte aus nicht uninteressant. Unseres Wissens ist sie noch niemals einer experimentellen Prüfung unterzogen worden; deshalb schlug mir Prof. Kobert vor, darüber eigene Versuche anzustellen. Zum Zweck des Niederschlagens der Blutkörperchen zog ich die Gruppe der vegetabilischen Hämagglutinine heran.

Unter dieser von Kobert[1]) und seinen Schülern geschaffenen Gruppe von Stoffen versteht man Pflanzensubstanzen, welche in physikalischer Hinsicht ein eiweissähnliches oder enzymähnliches Verhalten zeigen, d. h. beim Ausfällen von Eiweissen leicht mit niedergerissen werden. Ebenso werden sie beim Erzeugen unorganischer voluminöser Niederschläge durch

1) R. Kobert, Lehrbuch der Intoxicationen. 2. Aufl. Bd. 2. S. 698.



Adsorption ihren Lösungen entzogen. Ihren physiologischen Wirkungen nach müssen sie mindestens in zwei Untergruppen geschieden werden, nämlich in giftige[1]) und ungiftige. Da ich im Nachstehenden je einen Repräsentanten beider Gruppen benutzt habe, möge es mir erlaubt sein, vorher kurz über beide eine Orientirung zu geben.

Wie der Name schon sagt, haben unsere Substanzen die Eigenschaft, recht verschiedenartige isolirte Zellen, vornehmlich aber Blutkörperchen, zur Agglutination zu bringen. Der erste Nachweis, dass es Substanzen mit einer derartigen Wirkung giebt, ist von Kobert und H. Stillmark[2]) im Jahre 1887 erbracht worden. Als erstes pflanzliches Agglutininin führten sie damals das Ricin, das sie aus dem Ricinussamen darstellten, in die Wissenschaft und den Handel ein. Das Ricin der Firma E. Merck wird noch heute nach der damals für diese Firma von Kobert ausgearbeiteten Methode gewonnen. Weiter wurden dann noch in Dorpat von H. Hellin das Abrin und von Elfstrand das Crotin untersucht. In Rostock liess Kobert von Lau das Robin näher prüfen. Neuerdings wurde in Wien von Landsteiner und Raubitschek, von v. Eisler und von v. Portheim nachgewiesen, dass auch in Bohnen, Erbsen, Linsen und Wicken Agglutinine enthalten seien, die jedoch ungiftig sind. Nach dem Vorschlag von Kobert und Wienhaus, der zahlreiche Papilionaceen auf Agglutinine untersuchte, fasst man alle ungiftigen agglutinirenden pflanzlichen Substanzen unter dem Namen der Phasine zusammen, welche Bezeichnung von dem am genauesten studirten Gliede dieser Gruppe, dem Agglutinin der Phaseolusarten, hergenommen ist.

Durch eine Reihe eigener Versuche habe ich mich zunächst von der starken Agglutinationskraft sowohl giftiger als ungiftiger Agglutinine an verdünntem Blute verschiedener Thierarten überzeugt.

Meine Aufgabe bestand alsdann darin, zu erforschen, ob bei Zusatz von solchen pflanzlichen Agglutininen zu Kohlenoxydblutlösungen das Kohlenoxyd am Hämoglobin gebunden bleibt und mit ausgefällt wird.

Selbstverständlich war es keineswegs, dass der CO-Gehalt der Blutkörperchen beim Agglutinationsprozess erhalten bleibt. Unter dem Mikroskop sieht man leicht, dass im Moment der Agglutination schwere Formveränderungen vor sich gehen, welche die Blutkörperchen völlig unkenntlich machen. Auch chemisch gehen analoge Umwandlungen dabei vor sich,

1) Ueber die giftigen Glieder unserer Gruppe sei zur Orientirung auch über die Ansichten anderer Autoren auf die kritische Zusammenstellung von M. Jacoby im Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung (Bd. 1, S. 311, Jena 1907) verwiesen.

2) H. Stillmark, Ueber Ricin. Arbeiten d. pharmakol. Inst. zu Dorpat. Bd. 3. Stuttgart 1889. — K. Hellin, Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Diss. Dorpat 1891. — Elfstrand, Ueber blutkörperchenagglutinirende Eiweisse. Görbersdorfer Veröffentlichungen, herausgegeben v. R. Kobert. Bd. 1. Stuttgart 1898. S. 11. — Wienhaus, Zur Biochemie des Phasins. Diss. Rostock 1909. Biochem. Zeitschr. Jahrg. 1909. — Assmann, Beiträge zur Kenntnis pflanzlicher Agglutinine. Diss. Rostock 1911. Pflüger's Arch. Bd. 137. 1911.

welche sehr leicht mit einer Austreibung des Kohlenoxyds verbunden sein könnten.

Um von meinem Verfahren bei den Versuchen eine Vorstellung zu geben, will ich einige Versuchsprotokolle hier zum Abdruck bringen.

1. Eigene Versuche mit Kaninchenblut und Ricin.

Zu 8, zu 18 und zu 25 ccm eines 10 proc. Gemisches frischen Kaninchenblutes mit physiologischer NaCl-Lösung werden je 2 ccm des klaren Filtrates einer 5 proc. frischen Ricinussamenemulsion gesetzt. In gleicher Weise werden je 2 ccm Filtrat dieser Emulsion zu entsprechenden Portionen des Blutgemisches gesetzt, nachdem diese vorher mit CO-Gas vergiftet ist.

Schon nach ca. 15 Minuten tritt in allen Gläsern Agglutination teilweise ein. Nach etwa zwölfstündigem Stehen ist eine völlige Agglutination eingetreten, d. h. es hat sich ein dicker roter Bodensatz und eine wasserhelle darüberstehende Flüssigkeitsschicht gebildet. Letztere lässt sich in allen sechs Gläschen leicht abgiessen, während der Bodensatz ein zusammenhängendes Ganzes bildet.

Gleiche Teile der frischen, noch feuchten Niederschläge aller Gläser werden nun in gleichen Mengen sauerstofffreiem schwefelammonhaltigem Wasser[1]) klar gelöst und nach Zusatz von noch je 2 Tropfen unverdünnten Schwefelammons mit flüssigem Paraffin überschichtet. Unterschieden sich die beiden Blutbreiarten, nämlich der CO-haltige und der normale Brei, an und für sich und besonders nach ihrer Lösung in alkalischem Wasser schon äusserlich durch ihre verschiedene Färbung, so tritt nach dem Zusatz von Schwefelammon und dem Abschlusse der Luft durch darübergeschichtetes Paraffin stets eine ganz deutliche Verschiedenheit im spektroskopischen Bilde ein, denn schon nach knapp 10 Minuten langem Stehen ist in den Gläsern mit CO-freien Blutlösungen deutliche Reduction eingetreten, während die CO-haltigen Lösungen noch unverändert ihr zweistreifiges Spectrum haben und auch tagelang bewahren.

2. Eigene Versuche mit Meerschweinchenblut sowie mit Hammelblut und Phasin.

Zu den folgenden Agglutinationsversuchen wurde zunächst eine Phasinlösung benutzt, die folgender Weise hergestellt wurde:

5 g des käuflichen Phasins, das nach den Angaben von Prof. Kobert von der Firma Merck aus Samen von Phaseolus vulgaris hergestellt wurde, werden allmählich in der Reibschale mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu einer milchigweissen Flüssigkeit verrieben. Danach wird die Lösung längere Zeit kräftig geschüttelt, einige Stunden in ein Wasserbad von 38° gestellt und dann filtrirt.

Versuch I.

Zu 9 ccm einer 2,5 proc. Meerschweinchenblutkochsalzlösung wird 1 ccm Phasinlösung gesetzt. Es zeigt sich sehr bald Agglutination.

Das Gleiche geschieht bei einer gleichen Menge der Blutkochsalzmischung, die mit CO-Gas vergiftet ist.

Der weitere Verlauf des Versuches ist wie bei Versuch II.

Versuch II.

Zu 9, zu 19 und zu 49 ccm eines 10 proc. Gemisches frischen Hammelblutes mit physiologischer Kochsalzlösung werden je 1 ccm Phasinlösung gesetzt. In gleicher Weise werden gleiche Mengen derselben Blutlösung behandelt, nachdem diese vorher

1) Der Gehalt dieses Wassers an Schwefelammon kann ein minimaler sein.



mit CO vergiftet ist. Nach 12 Stunden ist in allen Röhrchen Agglutination eingetreten. Die agglutinirten Blutkörperchen senken sich als dicker, schöner rother Niederschlag, über dem Agglutinat steht eine wasserklare Flüssigkeit.

Der Niederschlag wird filtrirt, und von dem frischen, noch feuchten Niederschlage wird nun je eine kleine Portion in $S(NH_4)_2$-haltigem Wasser leicht mit schöner rother Farbe gelöst. Zu gleichen Mengen der Lösungen, die alle gleiche Concentration haben, werden nun je 2 Tropfen unverdünnten Schwefelammons hinzugesetzt und die Lösungen mit flüssigem Paraffin überschichtet. Schon nach kurzer Zeit werden die CO-freien Lösungen, die vorher ein zweistreifiges Spectrum zwischen D und E aufwiesen, reducirt, während die CO-haltigen Lösungen ihr altes, zweistreifiges Spectrum unverändert zeigen und es auch nach sechstägigem Stehen und am folgenden Tage beibehalten.

Von dem durch Agglutination mittels Phasinlösung gewonnenen Niederschlägen werden gleiche Portionen an der Luft getrocknet, zu einem feinen Pulver verrieben und dieses in schwefelammonhaltigem Wasser gelöst. Es tritt in beiden Blutartlösungen, der normalen und der CO-haltigen, glatte Lösung ein. Beide zeigen ein zweistreifiges Spectrum zwischen D und E; nur in der Farbe unterscheiden sich beide. Während das normale Blutpulver eine gelblichrothe Lösung ergiebt, löst sich das CO-haltige Pulver mit einer intensiv rothen Farbe, die, gegenüber der normalen Lösung, einen Stich in's Bläuliche aufweist.

Zu gleichen Portionen der Blutpulverlösungen, die etwa gleiche Concentration haben, werden wieder je einige Tropfen Schwefelammons gesetzt und die Lösungen mit Paraffin überschichtet. Auch hier tritt bei den normalen Lösungen sehr schnell Reduction ein, während die mit CO-Gas vergifteten unverändert ein zweistreifiges Spectrum tagelang beibehalten.

Ergebniss.

Man kann aus einer Mischung von normalem defibrinirtem Blut verschiedener Thierarten mit physiologischer Kochsalzlösung die Blutkörperchen mittels einer Ricin- oder einer Phasinlösung agglutiniren, so dass sie als dicker Niederschlag ausfallen. Den Niederschlag kann man frisch in schwefelammonhaltigem Wasser lösen; beim Schütteln mit Luft nimmt diese Lösung eine schöne rothe Farbe an und zeigt ein zweistreifiges Spectrum zwischen D und E, welches mit dem des Oxyhämoglobin identisch ist.

Auch Blut, das mit CO vergiftet ist, lässt sich genau so behandeln wie CO-freies Blut. Auch hier entsteht ein rother Niederschlag, der in schwefelammonhaltigem Wasser mit rother Farbe löslich ist und ein zweistreifiges Spectrum selbst ohne Schütteln zeigt, und zwar das des CO-Hämoglobins. Trotz des Zusatzes von starkwirkenden Reductionsmitteln behält es Tagelang unverändert seine beiden Streifen zwischen D und E im Spectrum bei, während die Lösung des aus normaler Blutkörperchenlösung hergestellten Niederschlages schon nach wenigen Minuten reducirt wird.

Das CO wird also mittels der Agglutination mit niedergeschlagen und bleibt an Hämoglobin gebunden. Noch merkwürdiger ist, dass dieser Niederschlag ohne Zersetzung zu Pulver verrieben werden kann, nachdem er in dünner Schicht auf Glas bei normaler Zimmertemperatur getrocknet worden ist. Er ist dann natürlich noch nicht völlig wasserfrei. Er lässt sich als Pulver Tagelang aufheben und jeder Zeit wieder mit rother Farbe



lösen. Der Niederschlag des normalen Blutes in analoger Weise behandelt und wieder gelöst wird nach dem Schütteln der Lösung gelblichroth, der des CO-haltigen Blutes aber ist und bleibt rein roth, ein Farbenunterschied, der sehr deutlich ist. In der Lösung des CO-Blutpulvers lässt sich Tagelang das CO spektroskopisch nachweisen.

Das Niederschlagen der mit CO beladenen Blutkörperchen gelingt auch bei 100facher Verdünnung des Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung noch sehr gut.

II. Theil, betreffend Versuche an Kohlenoxydblut, dessen Blutkörperchen durch Wasserzusatz aufgelöst worden sind.

Lässt sich aus verdünnten Lösungen von CO-Blut das CO mit dem Blutfarbstoff durch geeignete Fällungsmittel niederschlagen, von der Flüssigtrennen und im Niederschlag nachweisen?

Die Frage dieses Kapitels hat ein erhebliches practisches Interesse, denn es ist denkbar, dass in ein Gefäss mit Wasser eine geringe Menge von CO-Blut gegossen ist, dessen Nachweis aus irgend welchen Gründen Interesse hat, aber bei der grossen Verdünnung eine Concentration wünschenswerth erscheinen lässt. Meines Wissens ist auch nach dieser Richtung hin nichts publicirt worden.

Unter den vielen Methoden, welche zum Niederschlagen von Blutfarbstoff aus Lösungen in Wasser verwendet werden können, schaltete ich zunächst gleich von vorn herein alle diejenigen völlig aus, welche den Blutfarbstoff tiefgreifend alteriren; denn es war zu vermuthen, dass dabei sich das CO vom Hämoglobin trennt und gar nicht in den Niederschlag übergeht, oder dass das CO wenigstens im Niederschlag schwer nachweisbar wird. Unter solchen Umständen schien mir am vortheilhaftesten die Fällung des gelösten Blutfarbstoffes durch Schwermetalle, und zwar in Sonderheit die von Kobert[1]) und seinen Schülern[2]) eingeführte, durch Salze des Zinks oder Kupfers. Diese Fällungsmethode ist in den meisten Büchern gar nicht erwähnt. Ich sehe mich veranlasst, sie genauer zu besprechen, da ich sie, wie wir sehen werden, für meine Zwecke mit Erfolg zu verwenden vermochte.

1. Versuche mit Zink.

Schüttelt man mit destillirtem Wasser 50—100fach verdünntes Blut bei neutraler Reaction längere Zeit mit Zinkstaub und lässt es dann einige Stunden ruhig stehen, so fällt natürlich der Zinkstaub rasch zu Boden und bildet einen grauen Bodensatz. Darüber aber entsteht, wie

1) R. Kobert, Ueber ein neues Parhämoglobin. Sitzungsberichte der Dorpater Naturforschergesellschaft. Jahrgang 1891. (Nach einem mit Demonstration gehaltenen Vortrage.) — Derselbe, Ueber den Nachweis von Fermenten und Giften im Blute. Vortrag, gehalten in der Section für Pharmacie und Pharmakognosie der 64. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte in Halle a. S. im September 1891, abgedruckt in den Verhandlungen dieser Versammlungen. S. 177.

2) Grahe, Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff. Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat. Herausgegeben von R. Kobert. Bd. IX. S. 155. Stuttgart. 1893. — Klemptner, Zur Wirkung des Kupfers auf den thierischen Organismus. Dissert. Jurjew. 1894.



Kobert fand, noch ein zweiter weit voluminöserer Niederschlag von blutrother Farbe. Darüber bildet sich, falls die Zinkmenge gross genug und das Schütteln lange genug war, eine farblose Wasserschicht.

Eine blutrothe Schicht ist es, welche uns hier interessirt. Sie besteht aus einer lockeren Verbindung von Zink und Hämoglobin, welche nach den Untersuchungen von W. J. Dilling[1]) spectroskopisch sich in jeder Beziehung gerade so wie der Blutfarbstoff verhält. Physikalisch ist diese Substanz jedoch vom Blutfarbstoff principiell dadurch verschieden, dass sie in neutralem Wasser oder genauer in neutralen Salzlösungen ganz unlöslich ist und daher als feiner schlammiger Bodensatz ausfällt.

Statt des unbequemen Schüttelns mit Zinkstaub führte Kobert später den Zusatz von Zinksalzlösungen ein. Er hielt hierüber im Jahre 1891 zwei Vorträge, den einen in der Dorpater Naturforschergesellschaft, den anderen auf der Naturforscherversammlung in Halle, und liess auch noch von seinem Schüler Grahe im Jahre 1893 darüber eine Arbeit veröffentlichen. Nach Kobert und Grahe kann man Lösungen von Blut, Blutkörperchen oder krystallisirtem Hämoglobin durch Zusatz geringer Mengen mehrerer Zinksalze (Zincum sulfuricum, Zincum aceticum, Zincum chloratum, Zincum valerianicum, Zincum salicylicum, Zincum sulfocarbolicum und Zincum tartaricum) in der Weise verändern, dass die Gesammtmenge des Blutfarbstoffes an Zink gebunden, ausfällt und beim Filtriren auf dem Filter bleibt, so dass das Filtrat vom Hämoglobin nichts oder fast nichts enthält. Kobert hat gleich in seinem ersten Vortrage angedeutet, dass es sich vielleicht nur um eine Adsorption des Blutfarbstoffes an ausfallendes Zinkeiweiss handelt. Für unsere Zwecke ist diese Frage aber ohne Belang. Für uns ist nur die Thatsache von Interesse, dass durch die Zinkbehandlung der Blutfarbstoff aus der Lösung mit niedergeschlagen werden kann. Kobert und Grahe bezeichneten damals diese Verbindung des Blutfarbstoffes mit dem Zink in Anlehnung an die Nencki'sche Nomenclatur als ein Parhämoglobin. Mit diesem Namen nämlich hatte Nencki ein in Wasser unlöslich gewordenes Umwandlungsproduct des Blutfarbstoffes benannt. Durch die Bezeichnung Zinkparhämoglobin wurde die Substanz von Kobert und Grahe von dem Nencki'schen Alkoholparhämoglobin unterschieden. Im Sinne anderer Autoren könnte man versucht sein, das Zinkparhämoglobin als ein Zinkkathämoglobin zu bezeichnen. Das echte Kathämoglobin hat jedoch ein ganz anderes Spectrum. Wir wollen daher in Uebereinstimmung mit Kobert und Dilling unsere Substanz jetzt kurz nur als Zinkhämoglobin bezeichnen.

Es muss gleich hier bemerkt werden, dass das Zinkhämoglobin nach Kobert und Grahe nur so lange als es noch feucht ist, in spectraler Hinsicht mit dem Blutfarbstoff übereinstimmt. Nach energischem Trocknen bekommt es ganz andere Eigenschaften, als es in ungetrocknetem Zustande hatte. Und dieses kann nicht Wunder nehmen, denn auch Hämoglobin, man mag es umkrystallisiren, so oft man will, büsst nach dem

1) W. J. Dilling, Erklärung zu den Spectraltafeln der Absorptionsbänder des Blutfarbstoffs. S. 12. Stuttgart. 1911.



Trocknen seine wichtigsten Eigenschaften ein und geht in ganz unberechenbarer Weise in Methämoglobin, Kathämoglobin, ja in Hämatin über.

Das Spectrum des frisch dargestellten und des auf Glasplatten schwach getrockneten Zinkhämoglobins hat, wie schon oben gesagt wurde, Dilling genau gemessen und abgebildet; er hat es mit dem des Hämoglobins fast identisch gefunden. Eben dieser Autor[1]) hat gezeigt, dass man daraus prachtvolle Krystalle von Hämochromogen darstellen kann; er hat Abbildungen solcher aus dem Blut verschiedener Thiere veröffentlicht.

Unterwirft man das feuchte Zinkhämoglobin vorsichtig dem Trocknen, so erhält man, falls man nur an der Luft trocknet und die letzten Procente Wasser darin lässt, ein rothes Pulver, welches sich in sehr schwacher Lösung von Alkalien mit der Farbe und dem Spectrum des Oxyhämoglobins löst. Hat man dagegen im Trockenschrank oder im Vacuum bis zur Gewichtsconstanz getrocknet, so muss man dieselben Umänderungen mit in den Kauf nehmen, welche das krystallisirte Hämoglobin beim Trocknen erleidet, nämlich einen successive vor sich gehenden Zersetzungsprocess durch das Stadium des Methämoglobins hindurch bis zu globulinhaltigem Hämatin, nur dass man in unserem Falle nicht Hämatin, sondern Zinkhämatin erhält. Ein derartiges Präparat ist als Zinkhämol im Handel. Hämol ist ein von Zink möglichst befreites, sonst aber analoges Präparat. Das Zinkhämol ist in verdünnten Alkalien unlöslich. Dass der Hämatincomplex darin steckt, kann durch alle Hämatinreactionen leicht nachgewiesen werden. Es lässt sich ferner sehr leicht in Hämochromogen umwandeln.

Wir werden uns zunächst nur mit dem noch feuchten Zinkhämoglobin zu beschäftigen haben. Von seinen Eigenschaften interessiren uns hier besonders folgende:

1. Das Zinkhämoglobin ist im Gegensatz zum freien Hämoglobin in Wasser nicht löslich, wofern das Wasser eine kleine Menge überschüssigen Zinks und kleine Mengen Neutralsalze enthält. Nach Beseitigung des überschüssigen Zinks von den vom Blut her vorhandenen Salzen geht das Zinkhämoglobin beim energischen Auswaschen auf dem Filter mit sehr viel Wasser langsam wieder in Lösung. Für meine Versuche kommt nur das Stadium in Betracht, wo es in Wasser unlöslich ist.

2. Das Spectrum des in Wasser unlöslichen Zinkhämoglobins ist dem des Oxyhämoglobins, wie schon Grahe fand, zum Verwechseln ähnlich oder, wie Dilling fand, mit ihm fast identisch.

3. Wie das Oxyhämoglobin durch Reductionsmittel umgewandelt wird, so wird auch das Zinkoxyhämoglobin durch Reductionsmittel reducirt. Das dabei entstehende Spectrum des Zinkhämoglobins ist dem des reducirten Hämoglobins gleich.

4. Beide Verbindungen, das O-haltige und das O-freie Zinkhämoglobin, lassen sich aus beliebigen Blutarten darstellen; sie wurden schon von Kobert und Grahe gewonnen aus dem Blute von Mensch, Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Hund, Ratte, Kaninchen, Meerschweinchen, Ente,

1) W. J. Dilling, Atlas der Krystallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene. Stuttgart 1910.



Huhn, Eichhörnchen, Frosch und hämoglobinhaltigen Schnecken. Dilling hat sie auch noch aus anderen Blutarten gewonnen. Um aus dem Blute der genannten Thiere, nachdem dasselbe in Wasser gelöst war, die Stromata zu entfernen, benutzten Kobert und Grahe mit CO_2 imprägnirtes destillirtes Wasser. Dieses hat nämlich die Eigenschaft, die Stromatamassen zum Zusammenballen und zum Absetzen zu bringen. Für uns hier ist nur von Interesse zu wissen, dass die Fällung in gleicher Weise durch Zink möglich ist, mögen die Stromata vorhanden sein oder nicht.

5. Das auf dem Filter gesammelte Zinkoxyhämoglobin ist, auch wenn Kochsalz und Zinksalze noch keineswegs völlig ausgewaschen sind, in wässeriger Lösung von kohlensaurem Ammon mit schöner rother Farbe leicht löslich und zeigt die beiden Streifen des Oxyhämoglobins. Es ist auch sehr gut löslich in Wasser, das mit kleinen Mengen gesättigter wässeriger Lösung von Schwefelammon, etwa im Verhältniss 1 zu 200, alkalisch gemacht worden ist. Diese Lösung in sehr verdünntem Schwefelammonium ist eine ganz klare, obwohl Schwefelammon ja eigentlich alle Zinksalze ausfällt. Auch nach Zusatz von etwas mehr, ja von unverdünntem Schwefelammon, tritt keine Fällung ein, wofern kein Ueberschuss von Zink vorhanden ist.

6. Die Analyse des chemisch reinen Zinkhämogobins ergab 1,01 pCt. Zink, wobei als Ausgangsmaterial umkrystallisirtes reines Pferdehämoglobin verwendet wurde.

Es war nun meine Aufgabe festzustellen, ob es auch ein Zinkkohlenoxydhämoglobin giebt und ob man dieses benutzen kann, um aus Kohlenoxydblutlösungen das Kohlenoxydhämoglobin auszufällen und dadurch zu concentriren. In Folgendem möge der Gang meiner Untersuchung mitgetheilt werden. Ich wählte mehrfach ganz altes Blut, um zu prüfen, ob auch solches zur Zinkfällung noch verwendbar ist.

Versuch I.

Defibrinirtes Kalbsblut, das mindestens eine Woche gestanden hat und schon übel riecht, wird zu 20 ccm mit 80 ccm Aqua destillata gemischt und der Mischung, ohne zu filtriren, 2,5 ccm einer 1proc. $ZnCl_2$-Lösung zugesetzt. Es entsteht ein voluminöser hellrother Niederschlag. Nach mehrstündigem Stehen wird dieser filtrirt. Das Filtrat ist gänzlich farblos. Der auf dem Filter nach 24 Stunden schon ziemlich consistent gewordene Brei wird in schwefelammonhaltigem Wasser, das in 200 ccm Aq. dest. 1 ccm Schwefelammon enthält, leicht gelöst. Die Lösung ist von schöner rother Blutfarbe.

Genau ebenso wird mit einer gleichen Portion des Blutes verfahren, nachdem es mittels Leuchtgas CO-haltig gemacht worden ist. Irgend ein Unterschied in Bezug auf Lösung und Fällung tritt gegenüber dem normalen Blute nicht ein. Nur in der Farbe unterscheiden sich die beiden Lösungen in Schwefelammonwasser; während die CO-haltige Lösung dauernd rein rothe Färbung aufweist, hat die der normalen, CO-freien Lösung nach dem Schütteln einen Stich ins Gelbe.

Nach 36stündigem Stehen der beiden Breiarten werden je gleiche Portionen in 10 ccm schwefelammonhaltigem Wasser gelöst. Beide Lösungen zeigen im Spectrum zwei Streifen zwischen D und E, die sich ohne genaue Wellenlängenbestimmung vor dem Spectralapparate nicht deutlich von einander unterscheiden. Nun werden zu beiden Lösungen je $^1/_2$ ccm unverdünnten Schwefelammons gesetzt und darüber zum Abschlusse der Luft flüssiges Paraffin geschichtet. Schon nach kurzem Stehen im



Wasserbade von 38° zeigt die Lösung des normalen Zinkhämoglobins den dicken Reductionsstreifen des sauerstofffreien Hb, während die CO-haltige Lösung ihr altes zweistreifiges Spectrum unverändert hat und auch nach tagelangem Stehen im Wasserbade beibehält.

Ergebniss.

In dem Niederschlag, den man aus einer 20proc. Lösung alten Kalbsblutes, das mit CO vergiftet ist, durch Ausfällung mit $ZnCl_2$ gewonnen hat, lässt sich Tage lang CO spectroskopisch nachweisen. Das CO bleibt, so müssen wir schliesen, bei der Ausfällung des gelösten Blutfarbstoffes durch $ZnCl_2$-Lösung an das Hämoglobin gebunden; es entsteht also ein Zinkkohlenoxydhämoglobin.

Versuch II.

Spuren der beiden Breiarten von Versuch I werden im Reagensglase versetzt je mit

1. Aqua destillata
2. Ammonium carbonicum
3. Ammonium chloratum
4. Natrium carbonicum
5. Natrium bicarbonicum

} in wässeriger Lösung,

6. Aqua destillata, das Spuren von Schwefelammon enthält.

Nach 24stündigem Stehen hat sich in den beiden mit 1. bezeichneten Proben je eine rothe Masse am Boden des Glases abgesetzt; in allen anderen Gläsern ist klare Lösung erfolgt. Auch auf Zusatz von unverdünntem Schwefelammon tritt keine Fällung oder Trübung auf, auch nicht nach vielen Stunden, wohl aber die für O_2Hb bezw. COHb charakteristischen spectralen Erscheinungen.

Ergebniss.

Zink-CO-Hämoglobin ist genau wie normales Zinkhämoglobin unlöslich in Wasser, löslich dagegen in Lösungen von kohlensaurem Ammon, Salmiak, kohlensaurem und doppelkohlensaurem Natrium und in Schwefelammon. Nach dem Aufschütteln bleiben Zink-Hämoglobin und Zink-CO-Hämoglobin zunächst fein suspendirt und verstatten bequemes Spectroskopiren. Schwefelammon wandelt die beiden Suspensionen sofort in klare Lösungen um, vermag also nicht das Zink aus seiner Bindung mit Hämoglobin resp. CO-Hämoglobin auszufällen. Die Spectra beider Lösungen sind nach dem Schütteln mit Luft zweistreifig; nach dem Stehen bei Körpertemperatur und vorheriger Ueberschichtung mit Paraffinöl wird das zweistreifige Spectrum des Zink-Oxyhämoglobins zu dem einstreifigen des reducirten Zinkhämoglobins, während das des Zink-CO-Hämoglobins keine Veränderung zeigt.

Es folgten nun Versuche in der gleichen Weise mit 10- und 20procentigen Lösungen von frischem Kalbsblut, frischem und altem Rinderblut, frischem und altem Pferdeblut, Kaninchenblut, Hundeblut, frischem Menschenblut und dem Blute einer tuberculösen Leiche, und immer wieder konnte ich das CO-Zinkhämoglobin mittels einer Cl_2Zn-Lösung ausfällen und in dem entstandenen Brei Tage

lang das CO spectroskopisch nachweisen. Ich möchte aus diesen Versuchen schliessen, dass die Zinkmethode die Ausfällung und den Nachweis des CO in den verschiedenen Blutarten gestattet. Selbst aus ganz verdünnten, z. B. 1 proc. Blutlösungen gelang die Ausfällung und der Nachweis der CO-Zinkhämoglobinverbindung.

Ein Versuch dieser Art möge hier mitgetheilt werden:

Versuch III.

Je 100 ccm einer 1 proc. Lösung von normalem und von mit CO vergiftetem frischem Rinderblute, denen beiden mittels CO_2 nach der oben beschriebenen, von Kobert und Grahe[1]) benutzten Methode die Stromata entzogen worden waren, wurden mit je 5 ccm 1 proc. Cl_2Zn-Lösung versetzt. Es entsteht zunächst ein deutlicher Niederschlag, aber am anderen Morgen sind beide Flüssigkeiten gallertig geronnen. Da sie sich aber beim Zerrühren mit einem Glasstab wieder ganz flüssig machen lassen und bei einem Filtrationsversuch unverändert durch das Filter gehen, wird beiden nochmals je 5 ccm Cl_2Zn-Lösung zugesetzt. Auch das genügt nicht. Als jedoch nun noch je 5 ccm gesättigte ClNa-Lösung zugesetzt wird, entsteht augenblicklich ein Niederschlag. Dieser lässt sich filtriren und liefert ein gänzlich farbloses Filtrat, in dem keine Nachgerinnung eintritt. Der Brei vom Filter wird jetzt in der üblichen Weise mit schwefelammonhaltigem Wasser versetzt und nach Zusatz einiger Tropfen unverdünnten Schwefelammons und Ueberschichtung mit Paraffin ins Wasserbad von 38° gestellt. Nach kurzem Stehen zeigt die normale Zinkhämoglobinlösung das Spectrum des reducirten Hämoglobins, während das CO-Präparat unverändert noch nach 24 Stunden seine zwei Streifen zwischen D und E vor dem Spectroskop zeigt.

Bei Wiederholung des Versuches wurde gleich nach der ersten Dose Chlorzink Kochsalz zugesetzt und dadurch die Ausfällung wesentlich begünstigt.

Ergebniss.

Auch aus stark verdünnten, nur 1proc. Blutlösungen, ja aus noch mehr verdünnten lässt sich mit 1proc. Chlorzinklösung, wofern gleichzeitig noch Kochsalz zugesetzt wird, die Gesammtmenge des CO-Hämoglobin ausfällen, und dieser Niederschlag ist in schwefelammonhaltigem Wasser löslich. Man kann in ihm, wenn man ihn zwischen zwei Glasplatten presst, oder wenn man ihn löst, das CO-Hämoglobin spectroskopisch nachweisen. Es ist also mit Hülfe unserer Methode möglich, aus sehr verdünnten Lösungen des Kohlenoxydhämoglobins einen an CO relativ reichen Niederschlag von CO-Zinkhämoglobin herzustellen. Dies ist für den Nachweis des Kohlenoxyds von erheblicher Bedeutung.

Weitere Versuche bezogen sich auf das Verhalten des CO-Zinkhämoglobins zu neutralen Lösungen von Wasserstoffsuperoxyd. Ich hatte gehofft, dass dieser Verbindung die katalytische Wirkung, welche reines Hämoglobin sowie Zinkhämoglobin auf das Wasserstoffsuperoxyd ausüben, mehr oder weniger fehlen würde. Dies ist jedoch nicht der Fall; es verhält sich vielmehr gegen Wasserstoffsuperoxyd gerade so wie reines Hämoglobin.

---

1) Grahe, Ueber die Einwirkung des Zinks und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff. Arb. des pharmakol. Instituts zu Dorpat. Bd. IX. S. 155.



Alle bisherigen Ergebnisse beziehen sich auf CO-Zinkhämoglobin, das noch im feuchten Zustande ist. Es galt nun zu erforschen, in welcher Weise es sich verändert, wenn man es dem Trocknen unterzieht, und besonders war die Frage von Bedeutung, ob man auch im getrockneten CO-Zinkhämoglobin das CO noch nachweisen kann. Ich stellte zu diesem Zwecke folgende Versuche an:

Versuch IV.

In gewöhnlicher Weise wurden eine Portion normales Rindsblut und eine Portion CO-Rindsblut mit Chlorzink gefällt und auf zwei Filter gebracht. Die Filtrate waren farblos.

Von den auf den Filtern befindlichen Zink- und CO-Zinkhämoglobinniederschlägen werden je kleine Portionen auf Glasplatten gestrichen und diese auf der Platte des Wasserbades getrocknet. Nach 1- bis 6stündigem Stehen werden die getrockneten Massen abgeschabt und in der Reibschale zu einem feinen Pulver zerrieben. Dabei ergiebt sich, dass das CO-haltige Pulver roth bis braunroth aussieht, das CO-freie aber rein braun wie das käufliche Hämol. Von beiden Pulvern werden gleiche Portionen mit gleichen Mengen schwefelammonhaltigen Wassers versetzt. Beide lösen sich beim Schütteln mit rother Farbe und zeigen das Spectrum des Oxyhämoglobins resp. des CO-Hämoglobins. Zusatz von gleichen Mengen unverdünnten Schwefelammons und Stehen im Wasserbad führen das normale Zinkhämoglobin in typisches Hämochromogen über, die CO-haltige Lösung behält ihr zweistreifiges Spectrum unverändert, besteht also entweder aus CO-Hämoglobin oder aus CO-Hämochromogen.

Derselbe Versuch wird wiederholt, nur dass die Glasplatten 9—12 Stunden auf der Platte des Wasserbades liegen bleiben. Auch diesmal resultiren zwei Pulver, die in der Farbe, wenn auch nur wenig, verschieden sind. Nach der Lösung in schwefelammonhaltigem Wasser giebt auch hier das CO-haltige Präparat im Spectrum die beiden typischen CO-Streifen zwischen D und E, die durch Zusatz von unverdünntem Schwefelammon und Stehen im Wasser von 38 ^{0} nicht zum Verschwinden gebracht werden können, während die Lösung des CO-freien Pulvers das Spectrum des Hämochromogens annimmt.

Das gleiche Ergebniss erhielt ich, wenn ich die beiden Breiarten auf Glasplatten in der Sonne oder im Zimmer bei gewöhnlicher Temperatur trocknen liess. So stellte ich mir von allen Blutarten, die ich zu meinen früheren Versuchen verwendet hatte, trockene Pulver von CO-Zinkhämoglobin dar, und konnte in ihnen gleich nach dem Trocknen und auch noch mehrere Wochen lang das CO spectroskopisch nachweisen. Nach Abschluss meiner Arbeit untersuchte ich nochmals die Pulver, die ich vor etwa $^3/_4$ Jahren angefertigt hatte; sie hatten zwar ihre Löslichkeit in schwefelammonhaltigem Wasser beibehalten, CO aber konnte ich in ihnen spectroskopisch jetzt nicht mehr nachweisen, was ich nach so langer Zeit auch nicht erwartet hatte.

Ergebniss.

Man kann CO-Zinkhämoglobin auf Glas- oder Thonplatten trocknen und ohne Zersetzung zu einem feinen Pulver verreiben. Je schneller man trocknet, und je niedriger die Temperatur ist, bei der man trocknet, desto günstiger ist das Ergebniss. Die letzten Reste Wasser, welche zurückgehalten werden, bedingen die Haltbarkeit. Aufheben der Präparate im Vacuum über



Chlorcalcium schadet daher. Die noch Spuren von Wasser enthaltenden, in gut verschlossenen, ganz angefüllten Flaschen aufbewahrten Pulver sind in schwefelammonhaltigem Wasser mit schöner rother Farbe löslich. Die Lösung zeigt nach Zusatz von Schwefelammon und Ueberschichtung mit Paraffin unverändert das Spectrum des Kohlenoxydhämoglobins resp. des Kohlenoxydhämochromogens, dessen Spectrum ja mit dem des ersteren identisch ist. Der Nachweis des Kohlenoxyds gelingt in diesen Pulvern noch mehrere Wochen hindurch.

2. Versuche mit Kupfer.

Nach diesen Ergebnissen, die ich aus meinen Versuchen mit Zinksalzen erhielt, lag die Frage recht nahe: Wie verhalten sich die Salze des Kupfers, das in chemischer Beziehung dem Zink ja sehr nahe steht, dem Blutfarbstoff und speciell dem Kohlenoxydblutfarbstoff gegenüber? Auch hierbei legte ich eine Arbeit eines Schülers von Professor Kobert zu Grunde. Klemptner[1]) fand, dass auf Zusatz von Kupfersalzen zu verdünnten Blutlösungen eine wolkenartige Trübung von Terracottafarbe eintritt. Nach längerem Stehen setzte sich diese Trübung, die nach Ansicht Klemptner's eine chemische Verbindung des Kupfers mit Hämoglobin, also ein Kupferhämoglobin ist, als dicker, chocoladenfarbener Bodensatz im Reagenzglase ab; er enthält 2 pCt. Cu. Beim Filtriren tropfte ein gänzlich farbloses Filtrat ab. Der Niederschlag war in salzhaltigem Wasser durchaus unlöslich, löste sich dagegen in 0,5 proc. Schwefelammon mit dunkelrother Farbe. Auch liess sich der gewonnene Bodensatz vorsichtig trocknen und zu einem braunen Pulver verreiben. Dieses Pulver liess sich ebenfalls in 0,5 proc. Schwefelammon lösen und zeigte genau, wie die Lösung des noch feuchten Breies, das Spectrum des Oxyhämoglobins. Auch sonst zeigte die Lösung des trockenen Pulvers, abgesehen davon, dass es sich schwerer lösen liess, genau die gleichen Eigenschaften wie der noch feuchte Niederschlagsbrei, z. B. liess es sich in kohlensauren Alkalien und allen organischen Salzen des Ammoniaks bei gehöriger Verdünnung unzersetzt mit schöner rother Farbe und dem Spectrum des Oxyhämoglobins lösen.

Meine Aufgabe bestand wieder darin, Klemptner's Versuche auch auf Kohlenoxydblut auszudehnen und nachzuweisen, worin sich dieses vom normalen Blute unterscheide, und besonders war die Frage von Bedeutung, ob man auch die Fällung mit Kupfersalzen dazu benutzen könnte, aus sehr verdünnten Kohlenoxydblutblösungen das Kohlenoxydhämoglobin niederzuschlagen und in dem Niederschlag Kohlenoxyd zu diagnosticiren.

Aus einer Reihe von Versuchen dieser Art möge folgender Versuch mitgetheilt werden:

Versuch V.

Zu 10 ccm frischen Schweineblutes, das mit 90 ccm Aqua dest. verdünnt ist, werden 10 ccm einer 1 proc. Kupfersulfatlösung zugesetzt. Es tritt ein dicker Niederschlag auf.

---

1) **Max Klemptner**, Zur Wirkung des Kupfers auf den thierischen Organismus. Diss. Jurjew 1894.



Gleichfalls senkt sich ein dicker Niederschlag zu Boden, wenn man 10 ccm einer 1 proc. Kupfersulfatlösung zu 100 ccm 10 proc. Schweineblutes setzt, das mit Kohlenoxyd gesättigt ist.

Beide Niederschläge zeigen schon frisch einen sehr deutlichen Farbenunterschied. Der aus normalem Blute gewonnene Bodensatz ist von der Farbe der Terracotta, wohingegen der Niederschlag aus dem kohlenoxydhaltigen Blute roth, wenn auch weniger leuchtend roth als die mittels Zinksalzen gewonnenen Niederschläge, aussieht.

Jedoch nach längerem Stehen verschwinden diese Farbenunterschiede und beide Niederschläge nehmen dann eine fast gleiche, chocoladenbraune Farbe an.

Je gleiche Portionen der Niederschläge werden mit $^1/_2$ proc. Schwefelammon übergossen, wobei sie sich leicht lösen. Die Farbe beider Lösungen ist, namentlich falls die beiden Breiarten längere Zeit gestanden haben, eine gelblichbraune; ihr Spectrum zeigt zwei Streifen zwischen D und E. Werden nun zu beiden Lösungen einige Tropfen unverdünnten Schwefelammons zugesetzt und beide mit Paraffin überschichtet, so verschwinden schon nach wenigen Minuten die zweistreifigen Spectra in beiden Gläsern, um dem einfachen Streifen des reducirten Hämoglobins Platz zu machen. Neben diesem Streifen ist meist noch ein Streifen im Roth nachweisbar, der durch seine Lage an den des Methämoglobins im Roth erinnert.

Nach 36 stündigem Stehen zeigen beide Lösungen, so lange sie nicht mit Luft geschüttelt werden, besonders im untersten Theile des Reagensglases, das Spectrum des Hämochromogens.

Beide nach obiger Methode gewonnenen Niederschläge lassen sich trocknen und in $^1/_2$ proc. Schwefelammon lösen. Ein Farbenunterschied besteht nicht oder nur ein ganz geringer, und auch spectroskopisch tritt keine auffällige Verschiedenheit ein.

Ergebniss.

Kupfersulfat in 1 proc. Lösung vermag aus verdünnten Blutlösungen analog den Zinksalzen ebenfalls das Hämoglobin resp. das Kohlenoxydhämoglobin niederzuschlagen. Es besteht Anfangs eine sehr charakteristische Verschiedenheit in der Farbe der beiden Niederschläge, die deutlicher ist als bei der Zinkfällung, eine Reaction, die bereits 1885 der damalige Assistent am pharmakologischen Institute zu Dorpat, Stan. v. Zaleski[1]) angegeben hat. Zur spectroskopischen Diagnose des Kohlenoxydhämoglobins ist dagegen diese Methode nicht geeignet; sie ist lediglich eine makroskopische. v. Zaleski hat nicht erwähnt, dass man auch aus sehr verdünnten, wässrigen Lösungen mittelst Kupfersulfat und Kochsalz minimale Mengen von Kohlenoxydhämoglobin ausfällen und dadurch sichtbar machen kann. Vor der Zinkmethode hat sie den Vorzug, dass das Spectroskop dabei nicht nötig ist.

Gesammtergebniss.

Nach meinen Versuchen kann man das Kohlenoxyd aus verdünntem Blute mit dem Blutfarbstoff niederschlagen, und zwar, falls die Blutkörperchen noch erhalten sind, durch vegetabilische Agglutinantien, wie Ricin oder Phasin, und, falls die Blutkörperchen nicht mehr erhalten

1) Stanislaus v. Zaleski, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 20. S. 34.



sind,. durch Zink- oder Kupfersalze. Der Niederschlag mittels Kupfersalzen zeigt bei normalem Blute eine braune, bei Kohlenoxydblut aber eine charakteristische rothe Farbe. Der durch Fällung mit Zinksalzen aus Kohlenoxydblut gewonnene Niederschlag zeigt einen weniger deutlichen Farbenunterschied gegenüber dem CO-freien Zinkhämoglobin; aber aus dem Zinkniederschlag lässt sich mittels schwefelammonhaltigen Wassers eine rothe Lösung herstellen, welche nicht etwa reducirtes Hämoglobin enthält, sondern das typische Kohlenoxydspectrum liefert.

Das Kohlenoxydzinkhämoglobin lässt sich trocknen und in Pulverform in wohlverschlossenen Gläschen mehrere Wochen lang unzersetzt aufbewahren, wofern man es nicht absolut wasserfrei gemacht oder erhitzt hat.

Eine Fortsetzung dieser Versuche nach verschiedener Richtung hin behält sich unser Institut zunächst noch vor.



XLI.

Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institute der Universität Bern (Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die diuretische Wirkung des Quecksilbers.

Von

Dvoira Schargorodsky (Ekaterinoslaw).

I. Mittheilung.

Die diuretische Wirkung des Quecksilbers war schon den alten Aerzten bekannt; doch verwendeten sie zu diesem Zwecke, wie es die Mediciner auch heute thun, ausschliesslich das eine Quecksilbersalz, nämlich das Calomel. Allerdings scheint es, a priori, nicht sehr wahrscheinlich, dass das Quecksilber nur in Form dieses Salzes die Nierensecretion zu steigern im Stande ist, schon deshalb nicht, weil ja das Calomel gar nicht als solches zur Resorption gelangen kann, sondern erst nachdem es auf irgendeine Weise von dem Organismus in eine lösliche Form übergeführt worden ist. Dass der Organismus die Fähigkeit hat, das Calomel ziemlich rasch zur Lösung zu bringen und zwar ganz unabhängig von dem Orte der Einfuhr desselben, dürfte hauptsächlich nach den Untersuchungen Bürgi's (1) über die Ausscheidung des Quecksilbers bei den verschiedenen üblichen Curen, als gesichert gelten. Sowohl nach Einfuhr des Calomels per os, als auch nach intermusculären Injectionen wurde von ihm und von Ratner (6) eine rasch auftretende Ausscheidung von Quecksilber durch den Urin beobachtet. Die wenigen gegentheiligen Bemerkungen sind nach der in der Ratner'schen Arbeit vorhandenen Kritik als belanglos zu bezeichnen. Da nun das Calomel als solches in Folge seiner Unlöslichkeit im Blute nicht circuliren kann, scheint es a priori klar, dass nur der Hg-Componente, nicht aber der Cl-Componente und auch nicht der Verbindung als Gesammtes der diuretische Effect zuzuschreiben ist. Ausserdem haben verschiedene Kliniker, u. A. Rosenheim (7) und Jendrassik (5), auch mit Hydrargyrum jodatum flavum, mit Hydrargyrum amidato-bichloratum und Sublimat gelegentlich eine Steigerung der Diurese hervorrufen können. Cohnstein (4), der im Gegensatz zu diesen Forschern an Thieren experimentirte, benutzte nur das Calomel, das er in unterschwefligsaurem Natron auflöste. Die Steigerung der Diurese durch Hg-Präparate verschiedener Art, die in verschiedener Weise in den menschlichen Organismus eingeführt wurden, beobachtete ferner Bürgi, der in seiner schon genannten Arbeit „Ueber die Grösse der Quecksilberausscheidung durch die Nieren bei den verschiedenen üblichen Curen" diese Verhältnisse einer genaueren Untersuchung unterzog. Er beobachtete, dass im Allgemeinen während einer Schmiercur eine deutliche Vermehrung der Urinmenge von Woche zu



Woche zu constatiren ist. Die Zufuhr der Flüssigkeit wurde allerdings dabei nicht geregelt. Die Beobachtungen waren aber so zahlreich, dass Zufälligkeiten keine grosse Rolle spielen konnten. Ebenso fand Bürgi, dass bei den Curen mit intramusculären Sublimatinjectionen ebenfalls der von Woche zu Woche zunehmenden Quecksilberausscheidung entsprechend die Diurese zunimmt und schliesslich constatirte er, dass bei intramusculären Injectionen schwerlöslicher Quecksilbersalze die täglichen Urinmengen mit dem Quecksilbergehalt zu- und abnehmen, so dass in den graphischen Darstellungen die Urincurve gewöhnlich ein verkleinertes Abbild der Quecksilbercurve darstellt.

Auch bei einem Patienten, dem Calomel in abführenden Dosen verabreicht worden war, wurde eine mit der renalen Quecksilberausscheidung parallel verlaufende Vermehrung der Diurese constatirt. Die Beobachtungen Bürgi's zeigen, dass sich eine Quecksilberdiurese nicht nur bei Hydrops in Folge einer ungenügenden Herzthätigkeit erzielen lässt. Die Circulationsorgane und die Niere der von Bürgi untersuchten Patienten waren im Allgemeinen normal. Oedeme bestanden nie, dennoch war die vermehrte Diurese die Regel und nicht die Ausnahme. Welander (11) hat diese Resultate angegriffen, freilich ohne stichhaltige Gründe für seine Auffassung anzugeben. Er schreibt selber: „Ich habe natürlich allzu wenig Serien um Schlüsse ziehen zu können“, zieht aber diese Schlüsse dann doch. Von grösserer Bedeutung als persönliche Meinungen, denen kein wesentliches Material zu Grunde liegt, sind die klinischen Erfahrungen von Jendrassik, der angiebt, dass er nur bei Oedemen, die im Verlaufe von Herzkrankheiten aufgetreten waren, eine Quecksilberdiurese hervorrufen konnte und dass das Quecksilber bei Oedemen aus anderen Ursachen und bei gesunden Menschen als Diureticum versagte. Aehnlich wie Jendrassik äusserten sich verschiedene Autoren, u. A. Rosenheim (7), und Cohn (3) konnte auch an Kaninchen durch Quecksilber keine Diurese erzeugen. Im Gegensatz dazu fanden Silva (8), Stinzing (9) und Biegansky (2) gelegentlich auch bei anderen Krankheiten und bei Gesunden Steigerung der Diurese, und Jendrassik giebt zu, dass er eine Steigerung der Harnmenge nach Anwendung von Quecksilberpräparaten bei Gesunden nicht für gänzlich unmöglich halte, dass er aber mit Bestimmtheit an der Geringfügigkeit einer solchen Diuresevermehrung festhalten müsse. Der Widerspruch, der sich in diesen Meinungen kund giebt, ist wahrscheinlich sehr leicht aufzulösen. Man braucht nur daran zu denken, wie häufig auch bei einem an cardialem Hydrops leidenden Patienten die Calomeldiurese ausbleibt.

Jeder practicirende Arzt wüsste von solchen Misserfolgen zu erzählen, und wir können diese Thatsache mit unseren eigenen Erfahrungen bekräftigen, da wir uns seit mehr als einem Jahr die Mühe geben, die Verhältnisse der Calomeldiurese am Menschen zu untersuchen und bis dahin, trotzdem sich verschiedene klinische und nichtklinische Abtheilungen der Sache angenommen haben, noch nicht einen einzigen Fall zur Untersuchung bekommen konnten.

Es ist wohl denkbar, sogar wahrscheinlich, dass sich eine Quecksilberdiurese bei hydropischen Zuständen mit relativ intacter Niere leichter



herstellen lassen wird, als bei anderen Patienten und Gesunden. Ebenso wahrscheinlich aber ist es, dass die diuretische Wirkung des Calomels gelegentlich auch bei den Letzteren eintreten wird.

Abgesehen von den zahlreichen Beobachtungen Bürgi's, die ich oben schon erwähnt habe, möchte ich noch bemerken, dass sehr häufig als erstes Symptom der Quecksilbervergiftung eine vermehrte Diurese beobachtet wird. Schliesslich aber möchte ich namentlich noch die von Cohnstein mit normalen Thieren erhaltenen Resultate hervorheben. Im Gegensatz zu anderen Forschern konnte Cohnstein eine deutliche Vermehrung der Diurese durch Quecksilber, das er in Form von Calomel gab, bei Kaninchen beweisen. So erhielt er bei einem männlichen mittelgrossen Kaninchen durch subcutane Injection von 0,01 Hg_2Cl_2 eine Steigerung der stündlichen Harnmenge von 1,32 g auf 8,48 g und bei einem anderen Thier durch intravenöse Injection der gleichen Menge von 0,16 g auf 9,21 g.

Diese Versuche sprechen mit den schon erwähnten Beobachtungen zusammen für die Möglichkeit einer Vermehrung der Diurese durch Quecksilber auch beim normalen thierischen Organismus. Dennoch scheint es nothwendig, diese Verhältnisse noch etwas weiter zu untersuchen und den schon vorhandenen Resultaten neue und stärkere Grundlagen zu geben. Ich habe daher in erster Linie den Versuch gemacht an Kaninchen durch andere Quecksilberpräparate als durch das Calomel eine Diurese zu erzeugen. Ich benutzte für meine Versuche in erster Linie ein neues Quecksilberpräparat, nämlich ein quecksilbernucleinsaures Natrium, das mir von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel gütigst zur Verfügung gestellt worden war.

Dieses Präparat hatte den Vorzug in physiologischer Kochsalzlösung relativ leicht löslich zu sein und dann mit Eiweisslösungen keine Niederschläge zu geben. Ich stellte mir 1 proc. und 2 proc. Lösungen dar und stellte fest, dass dieselben mit Blutserum versetzt weder Trübungen noch Niederschläge erzeugten. Das Präparat schien in erster Linie für die intravenöse, aber auch für die subcutane und intramusculäre Injection geeignet. Es hatte nur den Nachteil, nach längerem Stehen einen graulichen Quecksilberspiegel abzuscheiden, sich also etwas zu zersetzen und es musste daher immer frisch verwendet werden. Ich hoffte unter Anderem auch, dass mir durch die intravenöse Anwendung dieses Präparates eine genaue Dosirung des Quecksilbers möglich würde.

Da wir nicht wissen, in welcher Form das als lösliches oder unlösliches Salz in den Organismus eingeführte Hg resorbirt wird und im Blute kreist, war die Auffindung eines Quecksilberpräparates, das im Blutserum klar löslich ist, als ein entschiedener Fortschritt zu betrachten. Als Methode, die Diurese beim Kaninchen zu bestimmen, wählte ich meist die Einführung der Schmiedeberg'schen Blasencanüle. Die Thiere mussten allerdings für diesen operativen Eingriff narkotisirt werden und nach Cohnstein's Untersuchungen hebt wenigstens die Chloralhydratnarkose die Quecksilberdiurese auf.

Dennoch wollten wir einen Versuch mit dieser Methode machen, die gegenüber der gewöhnlichen von Schroeders (10) angegebenen Abdrück-

methode den Vorzug grösserer Sicherheit hat und weniger eingreifend ist als die Methode der beiderseitigen Ureterencanülen. Wir haben in diesen Experimenten die Thiere theils mit Medinal, theils mit Morphium, theils mit Aether narkotisirt. Die Resultate waren, trotzdem die relativ einfache Operation gut gelang, durchaus unbefriedigende. Die Diurese ging fast regelmässig während des einige Stunden dauernden Versuches allmählich herunter, jedenfalls, wie wir vorgreifend schon hier bemerken möchten, in Folge der Wirkung des Narkoticums. Wir können also in dieser Hinsicht den Befund Cohnstein's bestätigen. Die Thiere hatten in den ersten Versuchen dieser Reihe 3 Tage vor dem Versuch eine ziemlich wasserreiche Nahrung (Rüben) erhalten, später entzogen wir ihnen genau, wie es Cohnstein, gestützt auf die Beobachtungen von Schroeders, gemacht hat, 20 Stunden vor dem Versuch das Futter vollständig. Die Diurese soll bei diesem Vorgehen eine sehr regelmässige werden. Die Quecksilbermengen, die wir in diesen und in den später zu beschreibenden Versuchen verwendeten, wurden auf die von Cohnstein angewandten diuretisch wirkenden Calomeldosen umgerechnet. Das quecksilbernucleinsaure Natrium enthält verschiedenen übereinstimmenden Bestimmungen nach ungefähr 10 pCt. Metall.

Cohnstein hatte durchschnittlich 0,008 Hg in Form von Calomel gegeben. Wir gaben im Allgemeinen Dosen von 0,005 (2,5 ccm der 2 proc. Lösung) bis 0,01 Hg intravenös oder subcutan. Die intravenösen Injectionen wurden immer in die Ohrvene vorgenommen. Da wir ein möglichst schonendes Experiment vorzunehmen wünschten und an narkotisirten Thieren (wir haben mehr als 12 solche Versuche vorgenommen) keine Quecksilberdiurese erzeugen konnten, gingen wir von der Blasencanülemethode ab und versuchten zuerst die Urinmenge durch Abdrücken nach den Angaben von Schroeders zu gewinnen. Wir bekamen aber auch damit keine guten Resultate und konnten uns überhaupt nicht von der Zweckmässigkeit dieser Methode überzeugen.

Wir verwendeten hierauf lauter männliche Thiere, bei denen wir den Urin durch Katheterisiren gewannen. Das Futter wurde den Thieren 20 Stunden vor dem Versuche vollständig entzogen. Zuerst bedienten wir uns zum Katheterisiren halbfester Katheter, banden die Thiere auf, und liessen die Katheter während des ganzen Versuches liegen, aber auch so kamen wir nicht zum Ziel.

Erst als wir weiche Nélatonkatheter anwendeten, die Thiere alle Stunden katheterisirten und in den Zwischenzeiten ruhig im Käfig liessen, bekamen wir brauchbare Resultate. Wir schliessen daraus vor der Hand nur, dass die Quecksilberdiurese offenbar sehr leicht durch alle möglichen Eingriffe gestört wird, und dass man die besten Ergebnisse bekommt, wenn man die normalen Verhältnisse möglichst wenig verändert. Im Uebrigen gedenken wir die Resultate erst am Ende der Arbeit zu discutiren.

Ich gebe hier eine kurze Uebersicht von den mit der eben beschriebenen erfolgreichen Methode erhaltenen Resultaten.



Versuche mit subcutaner Injection von Hg-nucleinsaurem Natrium.

Versuch I. Kaninchen 2500 g schwer, wird am 21. Februar 1910 Nachmittags 3 Uhr 25 Min. katheterisirt bis 3 Uhr 40 Min., es wurden 7 ccm Urin entleert. Das Thier wird abgebunden und in den Käfig gelassen. 4 Uhr 40 Min. wird es wieder katheterisirt und der Katheter bleibt, wie das erste Mal 15 Minuten lang liegen. Es wurden 5 ccm Urin entleert. Gleich nachher wurden 2,5 ccm einer 2proc. Lösung von nucleinsaurem Quecksilber subcutan injicirt. Um 5 Uhr 55 Min., genau nach einer Stunde, wird das Thier wieder aufgebunden und katheterisirt. Es entleerten sich in 15 Minuten 7,5 ccm. Das Thier wird wieder abgebunden und nach einer Stunde, also um 7 Uhr 10 Min. wieder $^1/_4$ Stunde katheterisirt.

Resultat: 15 ccm.

Versuch II. Bei einem 1900 g schweren Kaninchen wird ein analoger Versuch vorgenommen. Durch Katheterisiren vor dem Beginn des Experimentes wurden 16 ccm Urin entleert. Die stündliche Menge betrug hierauf 1,8 ccm. Das Thier wurde zur Feststellung der Diurese, wie das Versuchsthier I aufgebunden, katheterisirt und der Katheter eine $^1/_4$ Stunde liegen gelassen.

Um 9 Uhr 35 Minuten Injection von 2,5 ccm einer 2proc. Lösung nucleinsauren Hg.

Von 10 Uhr 35 Min. bis 11 Uhr 50 Min.	4 ccm Urin.
„ 11 „ 50 „ „ 12 „ 5 „	9 „ „
„ 1 „ 5 „ „ 1 „ 20 „	5 ccm „

Versuch III. Bei dem gleichen Thier wurde vorher ein Controllversuch mit subcutaner Injection von 2,5 ccm Kochsalzlösung vorgenommen. Die Diurese wurde in keiner Weise beeinflusst.

Versuch IV. Kaninchen 1900 g schwer.

Katheter	Urinmenge
8 Uhr 30 Min. bis 8 Uhr 45 Min.	15 ccm.
9 „ 45 „ „ 10 „ — „	20 „
Injection 2,5 ccm einer 2proc. Lösung nucleinsauren Hg.	
11 Uhr — Min. bis 11 Uhr 15 Min.	18 ccm.
12 „ 15 „ „ 12 „ 30 „	20 „

Versuch V. Kaninchen 1520 g schwer.

Katheter	Urinmenge
8 Uhr — Min. bis 8 Uhr 15 Min.	4 ccm.
9 „ 15 „ „ 9 „ 30 „	3 „
Injection von 4 ccm 2proc. Lösung.	
10 Uhr 30 Min. bis 10 Uhr 45 Min.	2 ccm.
11 „ 45 „ „ 12 „ — „	6 „

Versuch VI. Kaninchen 1770 g schwer.

Katheter	Urinmenge
8 Uhr 25 Min. bis 8 Uhr 40 Min.	99 ccm.
9 „ 40 „ „ 9 „ 55 „	5 „
Injection von 2,5 ccm 2proc. Lösung.	
10 Uhr 55 Min. bis 11 Uhr 10 Min.	6 ccm.
12 „ 10 „ „ 12 „ 25 „	19,5 „



Intravenöse Versuche mit Hg-nucleinsaurem Natrium.

Versuch VII. Kaninchen 2000 g schwer.

Katheter	Urinmenge
3 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 45 Min.	70 ccm.
4 „ 45 „ „ 5 „ — „	2 „

Injection von 2 ccm 2proc. Lösung.

Katheter	Urinmenge
6 Uhr — Min. bis 6 Uhr 15 Min.	3,1 ccm.
7 „ 15 „ „ 7 „ 30 „	5,0 „

Versuch VIII. Kaninchen 1970 g schwer.

Katheter	Urinmenge
8 Uhr 10 Min. bis 8 Uhr 25 Min.	45 ccm.
9 „ 25 „ „ 9 „ 40 „	2 „

Injection von 2,5 ccm 2proc. Lösung.

Katheter	Urinmenge
10 Uhr 40 Min. bis 10 Uhr 55 Min.	5 ccm.
11 „ 55 „ „ 12 „ 10 „	9,8 „
1 „ 10 „ „ 1 „ 25 „	4 „

Versuch IX. Bei dem gleichen Thier war ein Versuch mit 2,5 NaCl-Lösung intravenös vorgenommen worden. Die Urinmenge betrug vor der Injection 2 ccm, nach der Injection stündlich gemessen 2,3 ccm und 1,8 ccm.

Versuch X. Kaninchen 1670 g schwer.

Katheter	Urinmenge
8 Uhr 5 Min. bis 8 Uhr 20 Min.	3,1 ccm.
9 „ 20 „ „ 9 „ 35 „	2,0 „

Injection von 4 ccm 2proc. Lösung.

Katheter	Urinmenge
10 Uhr 35 Min. bis 10 Uhr 50 Min.	0,9 ccm.

11 „ 50 „ „ 12 „ 5 „ bis Katheteriren unmöglich. Noch während des Versuches trat heftige Diarrhoe auf.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen hatten, wie oben schon auseinandergesetzt worden, intravenöse Injectionen von Hg-nucleinsaurem Natrium unter Medinal-, Morphium- und Aethernarkose nie zum Ziele geführt. Wir hatten bei diesen Versuchen fast ausschliesslich die Blasencanüle eingeführt. Wir erhielten nur ein einziges Mal bei Aethernarkose eine Steigerung der Urinsecretion etwa 30 Minuten nach der Injection, meistens aber sank die Urinmenge continuirlich trotz der Einfuhr von Quecksilber. Wir haben 5 Versuche mit Blasencanüle unter Medinalnarkose und 3 gleiche unter Aethernarkose vorgenommen, ferner verwendeten wir in 6 Fällen die Morphiumnarkose unter Einlegen eines Katheters.

Auch diese Versuche ergaben durchaus kein Resultat, nur zwei Mal trat ganz plötzlich eine Steigerung der Diurese ein, die aber nicht mit Sicherheit auf die Quecksilberinjection bezogen werden konnte. Aehnliche negative Resultate ergaben Versuche mit Einlegen eines Katheters unter Medinal- und Aethernarkose. Wir haben dann eine Zeit lang den Thieren, die auf das Brett gebunden waren, den Katheter dauernd eingelegt, die Thiere aber nicht narkotisirt; wir verwendeten aber dazu halbfeste Katheter, mit denen wir auch bei der letzten von uns angewendeten



Versuchsanordnung (stündliches Katheterisiren), offenbar weil das Instrument fehlerhaft gebaut war, keine guten Resultate erhielten.

Im Anfang haben wir auch häufig entschieden zu hohe Quecksilberdosen angewendet, so constatirten wir, dass im Allgemeinen bei intravenöser Injection von 5 und mehr Cubikcentimeter der 2 proc. Lösung von nucleinsaurem Hg Tod durch Stillstand des Herzens in Diastole stattfand. Die Ventrikel und Vorhöfe waren regelmässig mit geronnenem Blut gefüllt, im Uebrigen fanden wir, merkwürdiger Weise, auch bei diesen acut tödtlichen Dosen regelmässig kleinere Blutungen in der Magen- und Dünndarmschleimhaut, nicht im Dickdarm. Die Dosen, die sich am geeignetsten zur Erzeugung von Diurese erwiesen hatten, lagen zwischen 2,0 bis 2,5 ccm der 2 proc. Lösung. Die Diurese, die wir in den genauer angeführten Versuchen, die mit einer möglichst schonenden Methode vorgenommen worden waren, constatirt hatten, war keine sehr beträchtliche. Immerhin war die Vermehrung der Urinmenge deutlich und das Auftreten derselben ein so regelmässiges, dass nur eine Deutung übrig bleibt: das Hg-nucleinsaure Natrium hatte diuretisch gewirkt.

Dieser Effect war sowohl nach intravenösen, wie nach subcutanen Injectionen bemerkbar und war bald eine, bald (noch häufiger) zwei Stunden nach der Injection am stärksten. Die Zahlen scheinen im Allgemeinen an sich nicht beträchtlich; wenn man aber die relativen Verhältnisse berücksichtigt, so sieht man, dass es sich häufig doch um die zwei- bis dreifache Menge der normalen, hier und da um noch mehr handelte. Die Wirkung versagte nur 2 Mal, ein Mal bei einem Fall mit subcutaner Injection, bei welchem aus nicht näher bekannten Gründen schon vor der Quecksilbereinfuhr eine ungewöhnlich starke Diurese geherrscht hatte und bei welchem die Diurese nach der Einspritzung wenigstens noch 2 Stunden gleich hoch blieb; das andere Mal bei einem Fall mit intravenöser Injection, bei welchem offenbar eine zu grosse Quecksilbermenge (4 ccm der 2 proc. Lösung) zur Verwendung gekommen war. Die Zahlen sind sehr überzeugend, um so mehr, als sie mit einer das Allgemeinbefinden nicht beeinflussenden Technik erworben worden waren. Wir schliessen aus ihnen in erster Linie, dass nicht nur das Calomel, sondern auch das Hg-nucleinsaure Natrium, also wohl auch irgend ein anderes Quecksilberpräparat bei einem normalen Kaninchen eine relativ rasch auftretende und rasch vorübergehende Verstärkung der Diurese zu erzeugen im Stande ist.

Wir haben dann noch mit anderen Quecksilberpräparaten einige Versuche angestellt.

1. Versuche mit Injectionen von Hydrargyrum formamidatum solutum subcutan und intravenös.

Wir haben im Ganzen 6 Versuche mit diesem Quecksilberpräparat vorgenommen (3 intravenös und 3 subcutan), die alle als Hauptresultat eine ausgesprochene Vermehrung der Diurese ergaben. Das genannte Quecksilberpräparat giebt bekanntlich mit kochsalzhaltigen Flüssigkeiten, also auch mit Blutserum einen Niederschlag, weshalb wir es erst in zweiter Linie in Berücksichtigung zogen. Wir geben von diesen sechs



positiven Versuchen nur zwei (einen subcutanen und einen intravenösen) wieder.

Versuch I. (Subcutane Injection). Kaninchen 2380 g schwer.

Katheter	Urinmenge
2 Uhr 10 Min. bis 2 Uhr 35 Min.	8,2 ccm.
3 „ 25 „ „ 3 „ 40 „	0,7 „
Injection von 5 ccm 0,1 proc. Lösung.	
4 Uhr 40 Min. bis 4 Uhr 55 Min.	1,0 ccm.
5 „ 55 „ „ 6 „ 10 „	24,2 „

Versuch II. (Intravenöse Injection). Kaninchen 1970 g schwer.

Katheter	Urinmenge
2 Uhr 5 Min. bis 2 Uhr 20 Min.	5,9 ccm.
3 „ 20 „ „ 3 „ 35 „	1,8 „
Injection von 5 ccm 0,1 proc. Lösung.	
4 Uhr 35 Min. bis 4 Uhr 50 Min.	9,0 ccm.
5 „ 50 „ „ 6 „ 5 „	10,1 „

Auch diese Versuche zeigen wiederum auf das Deutlichste, dass unter der Wirkung eines subcutan oder intravenös gegebenen Quecksilberpräparates eine kurz dauernde Vermehrung der Diurese bei einem normalen Kaninchen zu Stande kommt.

Schliesslich haben wir noch eine Reihe von Versuchen vorgenommen, bei denen die täglichen Urinmengen der Thiere und ihre eventuelle Veränderung durch die Injection von Sublimat gemessen wurde. Die Thiere (Kaninchen) wurden während diesen Versuchen mit einer gleichbleibenden Menge Hafer gefüttert.

Wenn die tägliche Urinmenge etwas constant geworden war, wurde Sublimat subcutan injicirt (0,001 bis 0,01 g). Wir erhielten aber keine positiven Resultate, auch trat gewöhnlich ziemlich rasch eine Nephritis auf, und der Versuch wurde dadurch für unsere Zwecke unbrauchbar.

Es ist auch sehr wohl denkbar, dass die durch Einfuhr von Quecksilber bei normalen Kaninchen erzeugte Vermehrung der Diurese, die sehr rasch auftritt und nur kurze Zeit dauert, die Tagesmenge überhaupt nicht beeinflusst.

Dieser Theil der Frage muss allerdings noch weiter untersucht werden.

Wir haben also durch zwei verschiedene Quecksilberpräparate sowohl bei intravenöser, wie bei subcutaner Injection am normalen Kaninchen eine sichere Vermehrung der Diurese hervorrufen können.

Diese Versuche erweitern und bestätigen in erster Linie die von Cohnstein mit Calomel erhaltenen Resultate.

Sie sprechen mit zahlreichen klinischen Beobachtungen, unter denen wir wegen ihrer grossen Zahl und guten Vergleichbarkeit vornehmlich diejenigen Bürgi's hervorheben müssen, mit Bestimmtheit dafür, dass das in irgend einer Form in den Organismus eingeführte Quecksilber auch für die normale Niere ein Diureticum ist. Die Diurese war bei subcutaner Injection etwas stärker, als bei intravenöser, doch sind die Unterschiede nicht so grosse, dass Schlüsse schon berechtigt wären. Die Vermehrung der Urinmenge ist deutlich, aber nicht über-

mässig stark, wenn man die absoluten Zahlen betrachtet, dagegen beträchtlich, wenn man die normalen Werthe mit ihnen vergleicht und bedenkt, dass es sich bei diesen Experimenten immer nur um $1^1/_4$ stündige Urinmengen handelt. Die Diurese war auch bei unseren Untersuchungen nur an nicht narkotisirten Thieren zu beobachten.

Aether, Medinal und Morphium unterdrückten sie in gleicher Weise vollständig.

Ob es sich dabei, wie Cohnstein aus seinen negativen Resultaten bei der Chloralhydratnarkose oder bei der Durchschneidung der Nierennerven schliesst, um eine Gefässwirkung handelt, wollen wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Cohnstein hatte bekanntlich aus diesen Versuchen geschlossen, dass das Quecksilber durch Erzeugung einer Kreislaufänderung diuretisch wirkt.

Ob aber das Morphium die Quecksilberdiurese auf die gleiche Weise verhindert wie die Narcotica der Fettreihe, dürfte immerhin fraglich sein.

Ich möchte noch ganz besonders hervorheben, dass meinen Untersuchungen nach überhaupt jeder etwas eingreifende Versuch die Quecksilberdiurese unterdrückt hat; doch ist auch daraus noch kein sicherer Schluss zu ziehen, da wir keine bestimmten Experimente nach dieser Richtung angestellt haben und aus zufälligen und etwas wechselnden Beobachtungen keine klare Ansichten in diesen Verhältnissen gewinnen können.

Die Versuche werden auf dem pharmakologischen Institute in Bern fortgesetzt.

Sie beweisen die diuretische Kraft des Quecksilbers auch bei gesunden Organismen. Es liegt kein Grund vor, zwischen dieser Diurese und der bei hydropischen Patienten auftretenden einen principiellen Unterschied zu machen, wie wir an anderer Stelle genauer ausführen werden.

Literatur.

1. Bürgi, E., Grösse und Verlauf der Quecksilberausscheidung durch die Nieren bei den verschiedenen üblichen Kuren. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. 79. 1. bis 3. Heft.
2. Bieganski, Gazeta Lekarska. 1887. (Med. Centralzeitung 1887. No. 92). Münch. med. Wochenschr. 1888 und Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 43.
3. Cohn, Inaug.-Diss. Berlin 1887.
4. Cohnstein, Ueber den Einfluss einiger edlen Metalle (Quecksilber, Platin und Silber) auf die Nierensecction. Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 30. 1. u. 2. Heft.
5. Jendrassik, Quecksilberdiurese. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 38. 1887 und Bd. 38. 1890. II.
6. Ratner, Ueber Quecksilberbestimmungen im Urin. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. Heft 2.
7. Rosenheim, Zeitschrift f. klin. Med. XIV. S. 170.
8. Silva, Centralblatt f. klin. Med. 1888. No. 19.
9. Stintzing, Münch. med. Wochenschr. 1888 und Deutsches Archiv f. klin. Med. 48.
10. v. Schroeder, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 22. S. 39 und Bd. 24. S. 85.
11. Welander, Zur Frage der Absonderung des Quecksilbers durch den Harn. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. Bd. 82. H. 2.



XLII.

Aus dem medicinisch-chemischen und pharmakologischen Institute der Universität Bern (Director: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Versuche über die narkotischen Eigenschaften der Solanaceen.

Von

Agnes Berner (Riga).

Den Nachtschattengewächsen werden schon seit den ältesten Zeiten narkotische Eigenschaften zugeschrieben, weniger vielleicht den hauptsächlichsten Pflanzen dieser Gruppe, nämlich der Belladonna, als vielmehr einigen etwas weniger bekannten Gliedern der Familie, so z. B. der in der Geschichte der Zauberkunst und Hexerei vielgenannten Atropa Mandragora, dem Alraun.

Aber auch die Aerzte der eben vergangenen Zeitepoche haben bewusst oder unbewusst die Belladonna und ihre Verwandten als Pflanzen mit narkotischen Eigenschaften angesehen und verwendet.

Kleine Dosen Belladonna wurden sehr oft als Beruhigungsmittel, als schmerzlindernde und hustenreizstillende Arzneien angewendet.

Die moderne Pharmakologie konnte dieser Therapie keine besonders starke Stütze verleihen, sie erklärte verschiedene Wirkungen, die von den früheren Aerzten als narkotische angesehen wurden, in anderer Weise.

Die Tropeine haben gemäss ihrer chemischen Verwandtschaft mit den Cocainen eine, wenn auch geringgradige, lähmende Wirkung für die Endigungen der sensiblen Nerven. Eine durch die Wirkung der Nachtschattengewächse hervorgerufene Abstumpfung unangenehmer Sensationen konnte also ganz wohl auf periphere Einflüsse zurückgeführt werden, auch erklärten sich viele scheinbar centrale Einflüsse durch die bekannten Wirkungen der in den Solanaceen enthaltenen Alkaloide auf den craniosacralen Theil des autonomen Nervensystems.

Immerhin musste man sich an die Thatsache erinnern, dass schwere Atropinvergiftungen häufig nach dem Aufregungsstadium eine tiefe Allgemeinnarkose erzeugen die zwar von vielen Forschern nur als ein Ausdruck der Erschöpfung angesehen wird.

Von ganz besonderem Interesse aber sind in der Frage nach den narkotischen Eigenschaften der Nachtschattengewächse die eigenthümlichen Eigenschaften des Scopolamins. Dieses Alkaloid aus der Tropeinreihe ist schon lange als ein Beruhigungsmittel bei der Paralysis agitans bekannt. Es ist wie kein anderes Narkoticum geeignet, Aufregungszustände bei Geisteskranken zu beseitigen und hat sich schliesslich in der von Schneiderlin entdeckten Scopolamin-Morphiumnarkose als ausgesprochenes Hypnoticum charakterisirt.



Uns interessirten nun aber die galenischen Präparate in dieser Gruppe von Pflanzen mehr als die reinen Alkaloide. Wir wissen, oder glauben wenigstens zu wissen, dass das Atropin und das Hyoscyamin einander in ihrer pharmakologischen Wirkung noch fast ähnlicher sind als in ihrer chemischen Zusammensetzung, das Hyoscin oder Scopolamin dagegen ist in seinen narkotischen Eigenschaften schon so ausserordentlich häufig untersucht worden, unter anderem auch auf dem pharmakologischen Institute Berns, dass wir keinen besonderen Anlass hatten, es noch einmal für die Beantwortung der gestellten Fragen in den Kreis unserer Untersuchungen zu ziehen.

Die erstgenannten zwei Alkaloide hätten wir nach dieser Richtung noch einmal untersuchen können, haben es aber vorläufig unterlassen, weil wir von der Untersuchung der galenischen Präparate mehr erwarteten.

Es liess sich ja denken, dass in den verschiedenen Drogen, die von den Nachtschattengewächsen herstammen, noch andere bis dahin unbekannte Substanzen mit narkotischen Eigenschaften vorhanden seien. Ich möchte hier namentlich an die Gewohnheit der älteren Aerzte, eher die galenischen Präparate als die reinen Alkaloide zu verwenden, erinnern.

Für die Ermittlung etwaiger verborgener narkotischer Eigenschaften in den Nachtschattengewächsen wollten wir uns der Combinationsmethode, die sich auf dem pharmakologischen Institute Berns schon oft bewährt hat, bedienen. Es ist nicht immer möglich, die narkotischen Kräfte einer Substanz zu demonstriren, indem man einfach die Dosen steigert, denn es können der gleichen Substanz noch andere pharmakologische Eigenschaften innewohnen, welche die Narkosewirkung nicht so recht zum Ausdruck kommen lassen. Dafür giebt gerade das Atropin ein gutes Beispiel: Mittlere Dosen führen im allgemeinen zu Excitationszuständen, giebt man mehr, so kann eine Narkose eintreten, häufiger aber erfolgt der Tod, ohne dass eine eigentliche Narkose zu Stande gekommen wäre. Der häufig nach einer Atropinvergiftung auftretende Schlafzustand ist theilweise jedenfalls nur aus der durch die vorhergehende Aufregung bedingten Erschöpfung zu erklären. Jedenfalls aber ist es klar, dass die eventuellen narkotischen Eigenschaften des Atropins, sowohl durch centrale Erregung, wie auch durch die vielen peripheren Wirkungen verdeckt werden können.

Es gelingt unter Umständen in solchen Fällen durch die Combinationsmethode die narkotische Kraft einer Substanz aufzudecken.

Bürgi hat das zuerst vorgeschlagen und verwenden lassen.

Bei seinen sehr zahlreichen Untersuchungen über die Combinationsnarkose traf er ab und zu auf Substanzen, die an und für sich keine Narkosen gaben, oder wenigstens keine sicheren; dazu gehören z. B., wenn es sich um Versuche am Kaninchen handelt, die Bromsalze, eine Anzahl Antipyretica und das Scopolamin.

Mit all diesen Substanzen und noch mit einigen anderen, die ich hier nicht erwähnen möchte, kann man bei Kaninchen keine Narkosen erzeugen, selbst wenn man ausserordentlich viel giebt. Man sieht allerdings einige narkotische Erscheinungen, es kommt aber wegen der son-



stigen pharmakologischen Wirkungen dieser Körper niemals zu einer eigentlichen Narkose.

Wenn man nun solche Substanzen mit eigentlich narkotischen combinirt, kann man ihre narkotischen Kräfte häufig sehr deutlich erkennen: es treten Additions- und Potenzirungsergebnisse auf. Das beste Beispiel hierfür giebt wohl das Scopolamin.

Bürgi und Hauckold zeigten zum ersten Mal, wie erheblich die narkotische Wirkung des Urethran durch Scopolamin gesteigert wird, und sie zeigten das sowohl für die genannte Combination wie auch für die Scopolamin-Morphiumverbindung an dem für die Scopolaminwirkung so wenig empfindlichen Kaninchen.

Aehnliches fand Klammer für die Bromsalze.

Aus diesen Beispielen geht der Werth unserer Combinationsmethode zum Zwecke der Ermittelung verborgener narkotischer Eigenschaften zur Genüge hervor. Wir haben uns im Uebrigen durchaus an die auf dem pharmakologischen Institute in Bern übliche Methode gehalten: wir bestimmten von der einen Substanz, die ein sicheres Narkoticum war, die minimal narkotisirende Menge, d. h. diejenige Dosis, die gerade noch genügte, um eine wirkliche Narkose hervorzurufen, bei der anderen Substanz, also bei dem tropeinhaltigen Präparate, war es nicht möglich, diese Dosis zu bestimmen; wir sind dann mit der Menge der ersten Substanz bedeutend heruntergegangen und haben festgestellt, wieviel es von der zweiten brauchte, um die Narkose wieder hervorzurufen, resp. vollständig zu machen. Als Versuchsthier verwendete ich ausschliesslich Kaninchen.

A. Versuche mit Morphium und Tinctura Belladonnae.

Das Morphium, das wir verwendeten, war immer das salzsaure Salz, die Tinctura Belladonnae war nach den Vorschriften der Pharmakop. Helv. IV hergestellt.

Wir gingen von diesem Präparate aus, weil es sich leicht subcutan anwenden liess. Wir haben es übrigens auch hier und da per os gegeben.

Versuch 1. Ein 1500 g schweres Kaninchen erhält 0,01 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan und 10 Minuten nachher 1 g Tinctura Belladonnae per os; es tritt nach etwa 25 Minuten eine leichte Betäubung ein, die allmählich stärker wird, die Reflexe sind herabgesetzt. Dieser Zustand der Halbnarkose dauerte mehr als eine halbe Stunde.

Versuch 2. Ein 1500 g schweres Kaninchen erhält 0,01 Morphium pro Kilogramm Körpergewicht subcutan. 10 Minuten nachher 1 g Tinct. Bellad. ebenfalls subcutan.

Nach 20 Minuten tritt eine Betäubung ein, das Thier lässt sich sogar vorübergehend in Seitenlage bringen, die Schmerzempfindung ist niemals aufgehoben. Der Zustand der Halbnarkose dauert mehr als 1 Stunde.

Versuch 3. Gleiche Morphiumdosis, 2 g Tinct. Bellad. Aehnliche, sicher nicht stärkere Erscheinungen.

Versuch 4. Gleiche Dosen, die Tinct. Bellad. per os; ganz leichte Erscheinungen.

Versuch 5. Analoger Versuch, wie Versuch 4.



Versuch 6. 0,01 Morphium + 3 g Tinct. Bellad. Resultat nicht wesentlich verschieden.

Versuch 7. Gleiche Morphiumdosis, 5 g Tinct. Bellad. Ausserordentlich frequente Athmung.

Nach 20 Minuten leichter Narkosezustand. Das Thier lässt sich Seitenlage gefallen, springt aber bei der leisesten Berührung auf.

Versuch 8. Parallelversuch zu Versuch 7. Gleiche Morphium- und Belladonnadosen, die Belladonna aber per os. Keine Narkoseerscheinungen.

Versuch 9. 0,01 Morphium und 6 g Tinct. Bellad. (per os); leichte Betäubung, keine eigentliche Narkose.

Versuch 10. Gleiche Dosen, die Tinct. Bellad. aber subcutan. Die Betäubung etwas stärker, als in Versuch 9.

Zu bemerken ist, dass in diesen Versuchen die Belladonnadosen nicht genau auf das Kilogramm Körpergewicht berechnet worden sind.

Ausgegangen sind wir von einer Morphiumdosis, die ungefähr $^2/_5$ der minimal-narkotisirenden Dosis ausmachte. Wir haben, wie aus den Versuchen hervorgeht, Tinct. Bellad. in sehr wechselnden Quantitäten zugesetzt. Wir möchten hier bemerken, dass die Kaninchen durch die verwendete Morphiumdosis im Allgemeinen etwas beruhigt, aber nicht betäubt und noch viel weniger narkotisirt wurden.

Man konnte in meinen Versuchen ab und zu bemerken, dass durch den Zusatz der Tinct. Belladonnae eine geringgradige Steigerung des narkotischen Effectes zu Stande kam; es trat ein mehr oder weniger starker Betäubungszustand ein, am meisten bei Verwendung kleiner Dosen (1—2 g Tinct. Bellad.). Bei grösseren Dosen traten die anderen Wirkungen der Belladonna zu sehr in den Vordergrund. Ich hatte ferner den Eindruck, dass die subcutane Application von Tinct. Bellad. etwas stärker wirkte als die Gabe per os. Immerhin war der Unterschied nicht gerade bedeutend.

Da es sehr wenig aussichtsreich schien, mit dieser Combination noch stärkere narkotische Effecte zu erzielen, habe ich es bei diesen orientirenden Versuchen bewenden lassen. Sie haben uns gezeigt, dass die Tinct. Bellad. mit Morphium zusammen gegeben eine geringgradige narkotische Kraft äussert, dass aber eine eigentliche Narkose durch sie nicht zu erreichen ist, wenigstens dann nicht, wenn die Morphiumdosis nicht hoch gewählt wird.

B. Versuche mit Morphium und Extractum fluid. Belladonnae.

Zur Verwendung kam hier ausser dem Morphium hydrochl. das Extr. fluid. Bellad., das nach den Angaben der Pharmakop. Helv. III hergestellt war.

Wir wollten ein Belladonnapräparat haben, das sich leicht subcutan geben liess; andererseits schien es denkbar, dass durch die Extractionsmethode, die bei der Herstellung des Extract. fluid. Bellad. gebräuchlich ist, Substanzen zur Lösung kommen, die in der Tinctur nicht vorhanden sind.

Allerdings ist auch dieses Extract alkoholhaltig, es wird aber nicht, wie die Tinctur, durch Extraction von Herba Belladonnae (Tollkraut)



mit verdünntem Weingeist, sondern durch Ausziehen der Belladonnawurzel mit Glycerin, Wasser und Weingeist nach dem Percolationsverfahren hergestellt, konnte also sehr wohl noch andere Substanzen enthalten als die Tinctur.

Versuch 1. 5 mg Morphium pro Kilo Körpergewicht + 1,5 Extr. fluid. Bellad. per os.

Keine Wirkung.

Versuch 2. Parallelversuch zu 1. Extr. fluid. Bellad. subcutan. Leichte Benommenheit.

Versuch 3. 0,01 Morphium pro Kilo Körpergewicht. 0,5 Extr. fluid. Bellad. subcutan.

Geringgradiger Narkosezustand. Das Thier liegt ausgestreckt da, lässt sich leicht auf die Seite legen, springt aber bei Berührung sogleich auf. Die Schmerzempfindung nicht erloschen.

Versuch 4. Gleiche Dosen, das Extr. fluid. Bellad. per os.

Keine Wirkung.

Versuch 5. 0,01 Morphium, 0,8 Extr. fluid. Bellad. subcutan. Leichte Betäubung.

Versuch 6. Gleiche Dosen. Extr. fluid. Bellad. per os.

Keine Wirkung.

In Versuch 7 wurde der gleichen Morphiumdosis 1,5 Extr. fluid. Bellad. subcutan, in Versuch 8 per os zugefügt.

Im ersten Fall trat ein leichter Narkosezustand auf, der etwas, wenn auch nicht viel stärker war als in Versuch 3.

In Versuch 8 kam keine sichtbare Wirkung zum Ausdruck.

Die Versuche 9 und 10 sind eine Wiederholung der Versuche 7 und 8. Die Symptome waren im Ganzen genommen nicht wesentlich verschieden, nur war in Versuch 10, bei welchem das Extr. fluid. Bellad. ebenfalls per os gegeben worden war, doch auch eine geringgradige Betäubung wahrnehmbar.

Versuch 11. 0,01 Morphium, 2 g Extr. fluid. Bellad. per os. Das Thier liegt etwa eine Stunde nach der Injection ganz still da und bewegt sich nur auf äussere Reize.

Versuch 12. 0,01 Morphium, 2 g Extr. fluid. Bellad. subcutan. Die Erscheinungen sind etwas stärker als in Versuch 11. Das Thier liegt etwa 15 Minuten nach der Injection platt ausgestreckt auf dem Bauche, lässt sich aber nicht auf die Seite legen; noch etwas später lässt es sich Seitenlagen gefallen, reagirt aber immer noch auf Berührung und auf Stechen. Das Thier scheint hauptsächlich in seiner Beweglichkeit etwas gehemmt. Dieser Zustand dauert etwa 1 Stunde.

Versuch 13. 0,015 Morphium, 1 g Extr. fluid. Bellad. per os.

Keine Wirkung.

Versuch 14. Gleiche Dosen. Das Extr. fluid Belld. subcutan. Aehnliche Erscheinungen wie in Versuch 12.

Versuch 15. Gleiche Morphiumdosis. 1,5 Extr. fluid. Bellad. subcutan. Erscheinungen wie in Versuch 12 und 14.

Ausserdem lässt sich etwa $^3/_4$ Stunden nach der zweiten Injection eine allmähliche Abstumpfung gegen äussere Reize, die aber niemals vollständig wird, beobachten. Im Laufe einer weiteren Stundé erholt sich das Thier vollständig.

Versuch 16. Gleiche Dosen wie in Versuch 15. Das Extr. fluid. Bellad. per os.

Leichter Betäubungszustand. Eine Zeitlang lässt sich das Thier Seitenlage gefallen, doch sind die Symptome entschieden schwächer als in Versuch 15.



Versuch 17. 0,015 Morphium, 2 g Extr. fluid. Bellad. per os. Aehnlicher Zustand wie in Versuch 16.

Versuch 18. Gleiche Dosen wie in Versuch 17. Beide Substanzen subcutan. Starker Betäubungszustand, etwas erhöhte Reflexe. Im übrigen sind die Erscheinungen ziemlich analog denen in Versuch 15.

Diese Versuche mit Morphium und Extractum fluidum Belladonnae haben im Grossen und Ganzen ähnliche Symptome ergeben wie die vorhergehenden mit Morphium und Tinctura Belladonnae vorgenommenen Experimente, nur waren die Erscheinungen entschieden etwas stärkere. Auch hier sahen wir wieder, dass die Wirkung im Allgemeinen bei subcutaner Verwendung beider Medicamente stärker war, als wenn das eine von beiden (das Belladonnapräparat) per os verabreicht worden war.

Eine Verstärkung der narkotischen Wirkung des Morphiums durch das Extractum fluidum Belladonnae liess sich unzweifelhaft nachweisen, doch erzielten wir auch hier niemals eigentliche (tiefe) Narkosen.

Im Ganzen fiel uns auf, dass bei dieser Combination hauptsächlich die motorische Sphäre gelähmt war. Die Thiere bewegten sich nicht mehr spontan, liessen sich hier und da auch abnorme Stellungen geben, bewegten sich auf Antrieb ungern und mühsam, reagirten aber noch gut auf sensible Reize. Wir werden diese Eigenthümlichkeit noch später zu besprechen haben.

Wir haben den Versuchen mit Extr. fluid. Bellad. einige Versuche, bei denen Morphium allein zur Verwendung kam, folgen lassen, es hat aber keinen Zweck diese Resultate hier des Genaueren anzuführen. Wir haben diese Versuche ohnehin nur gemacht, um frühere von anderen Autoren vorgenommene Morphiumversuche nachzucontrolliren. Die Versuche bestätigten uns, dass wir 0,03 Morphium muriaticum, vielleicht etwas weniger, wirklich als die minimalnarkotisirende Dosis ansehen können.

C. Versuche mit Extractum Hyoscyami.

Das Extr. Hyoscyami, das wir zu Combinationen verwenden wollten, war genau nach den Vorschriften der Pharmakop. Helv. IV hergestellt.

Dieses Bilsenkrautextract ist von fester Consistenz, aber in Wasser trübe und in verdünntem Weingeist klar löslich.

Wir haben mit Wasser (80 Theile) und Weingeist (20 Theile) eine $^1/_2$ proc. und dann auch noch eine 1 proc. Extr. Hyoscyami-Lösung hergestellt und damit experimentirt.

Versuch 1. Ein 950 g schweres Kaninchen erhält 9,5 ccm der $^1/_2$ proc. Lösung von Extr. Hyoscyami subcutan (diese Quantität entspricht 0,05 g Extr. Hyoscyami pro Kilo Körpergewicht).

Keine Wirkung.

Versuch 2. Doppelte Dosis bei einem anderen Thier. Ebenfalls, wie bei allen mit dieser Substanz vorgenommenen Versuchen, auf das Kilo Körpergewicht berechnet. Keine Narkose.

Die Injection wurde Nachmittags 4 Uhr 35 Minuten vorgenommen. In der Nacht Exitus letalis.

Diese 2 Versuche sollten uns nur annähernd über die zu Combinationszwecken zu verwendenden Mengen orientiren.

D. Versuche mit Morphium und Extractum Hyoscyami.

Versuch 1. 0,02 Morphium + 0,05 Extr. Hyoscyami. Das Morphium 10 Minuten nach dem anderen Mittel; beide subcutan.

Nach 30 Minuten nimmt das Thier beliebige, ihm gegebene Stellungen an. Die Schmerzempfindung ist erloschen: Also ausgesprochene Narkose, die etwa eine Stunde dauert.

Versuch 2. Gleiche Dose von Extr. Hyoscyami, 0,01 Morphium. Auch hier tritt nach einer halben Stunde eine allerdings etwas leichtere Narkose ein.

Versuch 3. 0,0075 Morphium, 10 Minuten nachher 0,1 Extr. Hyoscyami pro Kilo Körpergewicht. Schon 10 Minuten nachher beginnt die Narkose; später treten im Verlauf derselben Krämpfe auf, clonische Zuckungen der vorderen Extremitäten, Opisthotonus. Während dieser Erscheinungen ist das Thier vollständig unempfindlich, befindet sich noch in tiefer Narkose.

Die Athmung ist unregelmässig, wird allmählich langsamer; die Krämpfe werden stärker, wiederholen sich etwa alle 20 Minuten.

Die Narkose dauert stundenlang; die Athmung wird sehr frequent. Während der Nacht scheint sich das Thier zu erholen, es stirbt aber doch nach einigen Tagen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, dass 0,1 Extr. Hyoscyami auch schon für sich allein gegeben zu Exitus letalis führte.

Versuch 4. Gleiche Morphiumdosis; 0,05 Extr. Hyoscyami pro Kilo Körpergewicht.

Keine Narkose.

Ueberhaupt keine wesentlichen Erscheinungen. Exitus letalis nach einigen Tagen.

Versuch 5. 0,01 Morphium, 0,025 Extr. Hyoscyami.

Leichte Benommenheit.

Versuch 6. 0,0075 Morphium, 0,075 Extr. Hyoscyami.

20 Minuten nach der zweiten Injection lässt sich das Thier Seitenlage geben. Die Reflexe sind etwas erhöht, die Schmerzempfindungen noch nicht völlig erloschen.

Nach weiteren 25 Minuten ist ausgesprochene Narkose vorhanden. Das Thier liegt ausgestreckt mit schlaffen Muskeln da, lässt sich alle möglichen Stellungen geben und reagirt weder auf Berührung noch auf Geräusche.

Dieser Zustand dauert etwa eine halbe Stunde an.

Versuch 7. 0,005 Morphium, 0,1 Extr. Hyoscyami. Keine Wirkung.

Diese Resultate lassen sich gekürzt in der folgenden Weise wiedergeben:

	Morph. hydr.	Extr. Hyosc.	Erscheinungen.
1.	0,02	0,05	Narkose
2.	0,01	0,05	„
3.	0,0075	0,1	„ später Exitus
4.	0,0075	0,05	Leichte Hypnose „ „
5.	0,01	0,025	Leichte Benommenheit
6.	0,0075	0,075	Narkose
7.	0,005	0,1	Keine Wirkung

Da sich mit Extr. Hyoscyami allein keine Narkose erzielen liess, war es uns nicht möglich, a priori zu bestimmen, welches von den beiden Medicamenten zuerst gegeben werden musste. Im allgemeinen



werden ja auf dem pharmakologischen Institute Berns bei solchen Combinationsversuchen die einzelnen Substanzen in einer solchen Reihenfolge gegeben, dass die Höhepunkte beider Wirkungen zusammenfallen. Das geschieht, um eine Verstärkung der Wirkung durch ein Nacheinander der zwei Einzelwirkungen, wie sie durch Bürgi und Beinaschewitz bewiesen worden ist, so gut es geht zu vermeiden.

In unserem Falle liess sich das aus dem schon genannten Grunde nicht durchführen. Wir haben daher bald die eine, bald die andere Substanz zuerst in den Organismus eingeführt.

Uebrigens hatte die genannte Vorsichtsmaassregel für unseren Fall ja nicht so besonders viel zu bedeuten, denn es kam uns nur darauf an, die narkotische Kraft des Extr. Hyoscyami an sich zu beweisen und die Frage einer Wirkungspotenzirung beschäftigte uns nur secundär.

Die narkotische Kraft des Extr. Hyoscyami ist durch die Versuche unzweifelhaft erwiesen. Da man aber mit dem Extractum an und für sich keine Narkosen bekommt, ist eine Antwort auf die Frage, ob einfache Addition oder Potenzirung vorliegt, schlechterdings unmöglich.

Die eingetretenen Narkosen waren gelegentlich sehr tiefe, hier und da waren sie von Krämpfen unterbrochen, aber doch nur bei grossen Dosen von Extr. Hyoscyami.

Wir werden auf die Resultate noch einmal zurückkommen und wollen nun im Anschluss an dieselben noch eine letzte Reihe von Versuchen zur Darstellung bringen, die wir mit Extr. Hyoscyami und Urethan vorgenommen haben.

E. Versuche mit Extractum Hyoscyami und Urethan.

Das Urethan wurde auf dem pharmakologischen Institute der Universität Bern häufig als Narkoticum der Fettreihe zu Versuchsswecken benutzt, da es infolge seiner Löslichkeit und seiner relativ geringen Giftigkeit für Experimente am Kaninchen ganz besonders zweckmässig ist.

Verschiedene Versuchsreihen hatten für das Urethan die minimal narkotisirende Dosis von 1,0 bezw. 0,9 pro Kilogramm Körpergewicht festgestellt.

Wir sind in den nachfolgenden Versuchen zuerst von einer Urethanmenge von 0,5 pro Kilogramm Körpergewicht ausgegangen.

Versuch 1. Einem 2070 g schweren Kaninchen werden 0,05 Extr. Hyoscyami pro Kilo Körpergewicht und 10 Minuten nachher 0,5 g Urethan ebenfalls pro Kilo Körpergewicht subcutan injicirt.

20 Minuten nachher zeigt das Thier taumelnden Gang, lässt sich Seitenlage gefallen; nach weiteren 5 Minuten ist die Schmerzempfindung ganz aufgehoben: das Thier liegt in tiefer Narkose, die etwas mehr als $1^1/_2$ Stunden andauert.

Versuch 2. Gleiche Dose von Extr. Hyoscyami, 0,45 Urethan (nach den Untersuchungen von Katzenelson genau die Hälfte der minimalnarkotisirenden Dosis).

Auch hier tritt allmählich Narkose ein, die aber nicht so ausgesprochen ist wie in Versuch 1. Immerhin war auch in diesem Versuch die Schmerzempfindung vorübergehend ganz aufgehoben.

Versuch 3. Gleiche Dose von Extr. Hyoscyami, 0,4 Urethan. Auch hier tritt etwa eine Stunde nach der zweiten Injection wirkliche Narkose ein, nachdem weniger ausgesprochene narkotische Symptome schon eine längere Zeit sichtbar gewesen waren.

In diesem wie in dem früheren Versuche waren die Respirationen pro Minute vermehrt und hie und da auch recht angestrengt.

Versuch 4. 0,1 Extr. Hyoscyami, 0,25 Urethan.

Keine narkotische Wirkung.

Diese Versuche zeigen, wie auch die narkotische Kraft eines Narkoticums der Fettreihe durch das Extr. Hyoscyami eine Verstärkung erfährt.

Auch hier müssen wir uns begnügen die narkotischen Fähigkeiten von Hyoscyamus niger als solche zu beweisen, ohne dass wir die Frage, ob es sich um einfache Addition oder um Potenzirung der Wirkung handelt, sicher entscheiden können. Wir können höchstens sagen, die Wirkung von Extr. Hyoscyami für sich allein gegeben ist so klein und in Combination mit einem wirklichen Narkoticum ist sie so gross, dass eine Potenzirung wahrscheinlicher ist, als eine einfache Addition, aber mit Sicherheit lässt sich das nicht entscheiden.

Das Bilsenkraut enthält als hauptsächlichstes Alkaloid das Hyoscyamin, daneben enthält es noch etwas Atropin und Scopolamin, aber allerdings nur in sehr geringen Quantitäten. Das Bilsenkrautextract soll nach den Vorschriften der Pharmakop. Helv. 0,3 pCt. Alkaloide enthalten; wieviel davon auf das Scopolamin kommt, habe ich nicht ausfindig machen können, jedenfalls aber sehr wenig. Wir haben im Maximum 0,1 g (pro Kilo Körpergewicht) Extr. Hyoscyami verwendet. Diese Menge würde also 0,3 mg Alkaloide enthalten, gewiss eine recht geringe Quantität. Wenn man dabei noch bedenkt, dass die Kaninchen für die Wirkung des Scopolamins ausserordentlich wenig empfindlich sind, dann hat man wirklich Mühe, die narkotische Wirkung des Bilsenkrautextractes etwa einfach als eine Scopolaminwirkung zu bezeichnen.

Wie man sie aufzufassen hat, ist nicht ohne Weiteres klar. Möglich ist immerhin, dass sich die drei genannten, in dem Extract vorhandenen Alkaloide, alle miteinander bei dem narkotischen Effect geltend machen. Noch wahrscheinlicher scheint mir aber, dass ausserdem noch andere unbekannte narkotische Substanzen in Betracht fallen; beweisen lässt sich diese Meinung freilich nicht. Jedenfalls aber haben unsere Versuche die narkotischen Kräfte verschiedener Drogen aus der Belladonnagruppe und namentlich des Bilsenkrautes zur Genüge dargetan. Der Scopolamingehalt, der diesen Drogen fast allgemein eigen ist, mag dabei eine Rolle spielen, aber wohl kaum die allein ausschlaggebende.

Zusammengefasst lauten meine Resultate: Tinctura Belladonnae und Extractum fluidum Belladonnae verstärken die narkotische Wirkung des Morphiums deutlich, aber nur in geringem Grade. Extractum Hyoscyami steigert die narkotische Wirkung des Morphiums und des Urethans erheblich.



Literaturübersicht.

1) Beinaschewitz, Ueber die Erhöhung der Wirkung narkotischer Medikamente durch Vertheilung der Gesammtdosis. Therapeut. Monatsh. 24. Jahrg. Oktober 1910.
2) Emil Bürgi, Die Wirkung von narkotischen Combinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 1 u. 2.
3) Derselbe, Ueber die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medikamentes durch ein zweites Narkoticum.
4) Derselbe. Diese Zeitschr. 1911.
5) Hauckoldt, Ueber die Beeinflussung von Narkotica durch Scopolamin. Diese Zeitschr.
6) D. Katzenelson, Ueber die Wirkung gleichzeitig gegebener Narkotica der Fettreihe bei subcutaner Injection.
7) Klammer, Ueber die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotica durch Bromsalze.



XLIII.

Aus der chemischen Abtheilung des k. k. serotherapeutischen Instituts in Wien (Hofrath Prof. Dr. R. Paltauf).

Serotherapeutische Beobachtungen bei paroxysmaler Hämoglobinurie.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Karl Glaessner** und Prof. Dr. **Ernst P. Pick.**

Seit den Studien Ehrlich's über Hämolysine ist auch das Problem der paroxysmalen Hämoglobinurie in das Gebiet der experimentellen Forschung eingefügt worden. Bereits der von Ehrlich selbst am Hämoglobinuriker durchgeführte Versuch, nach Abkühlung und nachfolgender Erwärmung des abgeschnürten Fingers Hämoglobinämie in diesem Glied zu erzeugen, wies darauf hin, dass in der Kälte eine Bindung eines Hämolysins an die Erythrocyten stattfindet. Erst Donath und Landsteiner gelang es für den genaueren Mechanismus dieser Reaction Aufschluss zu erlangen. Sie imitirten den pathologischen Vorgang in vitro, indem sie zu den gewaschenen Blutkörperchen des Hämoglobinurikers das frische Serum desselben hinzufügten, eine Zeit lang der Kälte aussetzten und hierauf in die Wärme brachten; es trat Hämolyse ein. Die nähere Analyse des Vorganges ergab, dass in der Kälte ein toxischer, thermostabiler Körper von den Erythrocyten aus dem Serum des Kranken (Amboceptor) absorbirt wird, welcher bewirkt, dass bei nachfolgendem Erwärmen die Erythrocyten mit Hilfe eines auch im normalen Serum vorhandenen thermolabilen Körpers (Complement) gelöst werden. Diese Untersuchungsergebnisse sind von einer Reihe von Autoren bestätigt worden, und bilden nunmehr die Grundlage für weitere experimentelle Forschungen auf diesem Gebiete[1]).

War durch diese Forschungen mit Sicherheit der Nachweis erbracht worden, dass es sich um ein complexes Hämolysin, das in vitro wirkt, handelt, so sind die bisherigen Erfahrungen über die Wirkungsweise eines derartigen Hämolysins bei dem Krankheitsbilde der paroxysmalen Hämoglobinurie in vivo nur spärlich; insbesondere fehlt vollkommen die Begründung, dass derselbe Mechanismus auch am Lebenden sich analog dem in vitro vollzieht.

1) Erschöpfende Literatur über paroxysmale Hämoglobinurie siehe K. Landsteiner, Hämagglutination und Hämolyse in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. Bd. 2. H. 1. S. 492. 1909.



Uns schien es möglich, den Beweis für eine weitgehende Analogie mit dem Mechanismus in vitro dadurch zu erbringen, dass wir versuchten eine der Componenten der Hämolyse, die in vitro wirksam sind, auszuschalten; blieb durch die Ausschaltung einer Componente die Hämolyse resp. der Anfall aus, so konnte der Schluss gezogen werden, dass in der That eine dieser Componenten auch im lebenden Organismus für den Ablauf der Reaction unentbehrlich ist. Als wichtigste Körper für den Vorgang der Hämolyse kommen, falls die Theorie der complexen Hämolyse zu Recht besteht, in Betracht: neben dem eigentlichen Substrat, den rothen Blutkörperchen, das als Gift wirkende Complement und der das Gift an die rothen Blutzellen bindende Amboceptor.

Am aussichtsreichsten erschien uns die Beeinflussung des Complements, welches ja auch durch eine ganze Menge von Agentien in vivo derartige Veränderungen erfahren kann, dass es sich dann dem Nachweise entzieht. Man kennt durch die neueren Forschungen eine ganze Reihe von experimentell erzeugten Zuständen bei Thieren, in welchen ein Complementschwund in vivo auftritt. Wir erwähnen nur die Folgeerscheinungen, welche sich nach Injection eiweissartiger Körper (Pepton), verschiedener Thiersera (normaler und Immunsera), bei der Erzeugung des anaphylaktischen Shocks etc. einstellen. Der nähere Mechanismus dieser Wirkungen, der möglicherweise kein einheitlicher ist, soll hier vorläufig nicht erörtert werden.

Behufs Ausschaltung der Complementwirkung beim Menschen schien es uns am zweckmässigsten, die Injection von normalem Pferdeserum vorzunehmen; hat sich ja seine Anwendung selbst in grösseren Mengen auch bei anderen Krankheitszuständen, wie z. B. bei Hämophilie, perniciöser Anämie, Eklampsie, Carcinose etc. als völlig unschädlich erwiesen.

Die paroxysmale Hämoglobinurie ist ein Krankheitsbild, in dessen Verlauf typische Anfälle auftreten, die mit Ausscheidung von Blutharn einhergehen und sich durch Kälteeinwirkung leicht auslösen lassen. Das Eintreten oder Ausbleiben des Anfalls giebt uns ein Maass für die Wirksamkeit des applicirten Serums.

I. Krankengeschichte.

Anlässlich der Beobachtung eines Falles von paroxysmaler Hämoglobinurie, der bereits vorher von den verschiedensten Klinikern Deutschlands und Oesterreichs untersucht und sichergestellt worden war, kamen wir in die Lage, die im vorausgehenden erörterten theoretischen Vorstellungen praktisch zu verwerthen.

Unser Patient, Herr M. G., 48 Jahre alt, gebürtig aus Rumänien, ist hereditär nicht belastet; sein Vater starb an Herzschlag, seine Mutter an Alterschwäche, von Kinderkrankheiten hat er Scharlach, Masern, Diphtherie durchgemacht, vor 35 Jahren lag er an einer Kniegelenksentzündung darnieder, vor 30 Jahren war er magenleidend, erlitt zu dieser Zeit auch eine Schusswunde in die linke Thoraxseite (das Projectil befindet sich noch in situ). Vor 7 Jahren reiste der Pat. im Winter von Ulm nach Stuttgart; bei seiner Ankunft merkte er beim Uriniren, dass der Harn schwarz sei. Er ging zu einem Arzt, der jedoch bei nachträglicher Untersuchung eines frisch entleerten



Harnes nichts Pathologisches finden konnte. Die Anfälle, welche mit Fieber, Schüttelfrost, Uebelkeit und Blutharnen einhergingen, wiederholten sich seit dieser Zeit stets, wenn sich Pat. der Einwirkung niederer Temperaturen aussetzte. Auch durch Eintauchen der Füsse in kühles Wasser lässt sich ein solcher Anfall prompt auslösen. Naturgemäss traten die Anfälle namentlich im Winter, Herbst und Frühjahr auf, während sie im Sommer sistirten. Was die Häufigkeit betrifft, so ist dieselbe bis zu drei Anfällen täglich; in letzter Zeit waren sie auch von Wadenkrämpfen begleitet. Gonorrhoe und Lues wird negirt, Potus in mässigem Grade zugegeben; dagegen ist Pat. ein leidenschaftlicher Raucher, der früher 60—70 Cigaretten pro die rauchte und auch jetzt noch dem Nikotinabusus stark ergeben ist. Pat. ist seit 18 Jahren verheiratet, die Frau hat zwei gesunde Kinder, hat nie abortirt. Pat. merkt seit dem Beginne der Erkrankung ein starkes Absinken der Potenz; gegenwärtig ist dieselbe ganz geschwunden.

Status praesens: Patient ist gross, grobknochig, Gesichtsfarbe blass, Schleimhäute anämisch, Athmung frei, keine Oedeme, keine Exantheme; gegenwärtig besteht kein Ikterus, doch ist deutlicher Ikterus der Haut und Schleimhäute nach einem heftigeren Anfall zu constatiren. Keine Veränderungen der Drüsen, der Gesichtsnerven nachweisbar. Die Pupillen sind eng, ungleich, rechte kleiner als linke, auf Licht träge, besonders rechts, dagegen prompt auf Accommodation reagirend. Die Lungen zeigen keine Besonderheiten; das Herz ist bis auf auffallende Dumpfheit der Töne über der Basis normal; die Arterien zeigen Hypotonie; der Puls ist rhythmisch, aequal, von normaler Füllung und Spannung. Die Leber ist nicht palpabel, dagegen reicht die derbe Milz etwa 3 cm bei tiefster Inspiration über den Rippenbogen. Das Genitale ist normal, trotz genauester Untersuchung keine Narben nachweisbar, die Sehnenreflexe allgemein gesteigert, keine Innervationsstörungen, Motilität und Sensibilität normal.

Der Urin ist im anfallsfreien Stadium klar, von niedrigem specifischen Gewicht (1010), enthält keine pathologischen Bestandtheile, im Sediment sind vereinzelte hyaline Cylinder, Leukocyten und Schleim der unteren Harnwege nachweisbar. Im Anfall wird zunächst ein braunrother, dann dunkelrother Harn entleert, der höheres specifisches Gewicht (1018) aufweist, Blutfarbstoff, Eiweiss (zwischen 0,1 und 1,6 pCt. schwankend) enthält; im Sediment sind reichliche ausgelaugte Erythrocyten, zahlreiche braune Blutpigmentkörner, hyaline mit Pigment besetzte Cylinder, vereinzelte Leukocyten, Plattenepithelien nachweisbar.

Das Blut zeigt im anfallsfreien Stadium 4 200 000 rothe, 6000 weisse Blutkörperchen; von den letzteren sind 75 pCt. Polynucleäre, 20 pCt. Lymphocyten und 3 pCt. Eosinophile. Im Anfall ist regelmässig eine Zunahme der Leukocyten bis auf 25 000 zu beobachten; dabei nimmt die Zahl der Lymphocyten relativ zu: 63 pCt. Polynucleäre, 35 pCt. Lymphocyten, 3 pCt. Eosinophile. Der Hämoglobingehalt schwankt zwischen 70 und 75 pCt. (Fleischl-Miescher). Der Blutdruck ist im anfallsfreien Stadium 80—90 (Gaertner), um im Anfall bis auf 150 hinaufzuschnellen[1]). Die Untersuchung des Bluts auf Complementbindung nach Wassermann fiel schwach positiv aus. Das Gewicht des Patienten betrug 73 kg, gegen früher (88 kg) stark vermindert.

1) Siehe auch die gleichsinnige Beobachtung von Meyer und Emmerich.



II. Versuche.

A. Lässt sich der Anfall durch Seruminjectionen beeinflussen?

Bei unserem Patienten liess sich, wie oben geschildert, durch Kälteeinwirkung, sei es durch kurzen Aufenthalt in der Kälte oder durch ein kaltes Fussbad, regelmässig ein typischer Anfall von paroxysmaler Hämoglobinurie auslösen. Wir wählten für unsere Versuche die Applikation eines kalten Fussbades, das so verabreicht wurde, dass die Füsse des Kranken eine halbe Stunde in Eiswasser eintauchten. Nach dem Verlassen des Bades traten Zittern, Muskelkrämpfe, Schüttelfrost mit Schweissabsonderung und Ansteigen der Temperatur auf, das 2—5 Stunden anhielt; gleichzeitig wurde zunächst ein dunkelbrauner, dann rother, endlich tiefblutrother Urin entleert; noch am nächsten Tag war Blutfarbstoff im Harn nachzuweisen; nach heftigeren Anfällen etablirte sich ein leichter Ikterus, der noch mehrere Tage zu beobachten war.

Die Untersuchung des Serums des Patienten im anfallsfreien Stadium ergab, nach der Methodik von Donath-Landsteiner geprüft, in Uebereinstimmung mit den Angaben dieser Autoren, dass das Serum sowohl allein in frischem Zustande, als auch nach Inactivirung und Completirung mit frischem normalem Meerschweinchenserum im Stande war, Lyse der rothen Blutzellen bei Bruttemperatur innerhalb 5 bis 10 Minuten herbeizuführen, wenn das Gemisch vorher längere Zeit in der Kälte gehalten worden war. Aus diesem positiven Ausfall der Probe ergiebt sich, dass das Blutserum unseres Falles einen hämolytischen Amboceptor und ein Complement enthielt. Dagegen war im Anfall der D.-L.-Versuch regelmässig negativ, was ja mit einer Anzahl ähnlicher Beobachtungen (Donath-Landsteiner, Meyer-Emmerich, Moro, Fejes-Kentzler, Brückner) im Einklange steht.

Wir unterzogen nun den Patienten einer Serumbehandlung in der Weise, dass demselben je 8—10 ccm normalen, sterilen Pferdeserums im Verlaufe von 8 Wochen 7 mal injicirt wurden. Die ersten Injectionen wurden deshalb in möglichst kleinen Intervallen vorgenommen, um die Gefahr anaphylaktischer Erscheinungen auszuschalten; in der That sahen wir auch mit Ausnahme von geringen Rötungen und Schwellungen an den Einstichöffnungen keinerlei Reaction auftreten. Die näheren Daten gehen aus nebenstehendem Versuchsprotokolle hervor:

Die auffallendste Erscheinung, die sich bei Betrachtung der vorliegenden Tabelle ergiebt, ist die, dass relativ kurze Zeit nach erfolgter Seruminjection bei unserem Patienten die sonst prompte Auslösung des Anfalles nicht mehr gelang. Wir sehen, dass bereits nach 2 Serumeinspritzungen — die zweite 5 Tage nach dem letzten Anfall ausgeführt — eine merkliche Abschwächung der Intensität des Anfalles zu verzeichnen ist; denn 3 Tage nach der zweiten Injektion führt ein kaltes Fussbad nurmehr einen schwachen Anfall ohne Schüttelfrost herbei, ohne wesentliche Temperatursteigerung und mit geringfügiger Hämoglobinurie; 4 Tage später bleibt der Anfall trotz Anwendung derselben Temperaturerniedrigung durch das Eisbad aus; es treten weder Temperatursteigerungen noch Ausscheidung von Blutfarbstoff im Urin auf. Der Kranke



Tabelle I.

Tag	Ausfall des Kälteversuches an dem Patienten	Temperatur	Harnbefund	Blutentnahme	Ausfall des Donath-Landsteiner'schen Versuches	Injection von	Bemerkungen.
4. 1. 1911	Kaltes Fussbad um 12 Uhr: typischer Anfall.	8 U. 36,3 12^{30} U. 40,2 2 U. 39,8 4 U. 39 6 U. 37,5 8 U. 36,5.	Dunkelroth, Eiweiss 0,9 pCt. Erythrocyten, hyaline Cylinder.	—	—	—	—
5. 1.	—	—	—	—	—	8 ccm Serum.	Am nächsten Tage leichte Schwellung.
9. 1.	—	—	—	—	—	8 ccm Serum.	Geringe Röthung und Schwellung.
10. 1.	Kaltes Fussbad um 12 Uhr: typischer Anfall.	8 U. 36,9 12^{30} U. 37,8 2 U. 38,2 4 U. 36,5 8 U. 36,5.	Dunkelroth. Eiweiss 0,6 pCt.	11 Uhr Blutentnahme.	Positiv.	—	—
12. 1.	Kaltes Fussbad um 12 Uhr: typischer Anfall.	8 U. 37,2 12^{30} U. 37,8 2 U. 36,5.	Braunroth. Eiweiss 0,1 pCt.	11 Uhr Blutentnahme.	—	—	—
16. 1.	Kaltes Fussbad um 12 Uhr: kein Anfall.	12^{30} U. 36,5 2 U. 36,5.	Normal.	—	—	—	—
17. 1.	Vom 17. bis 24. täglicher Ausgang in strenger Winterkälte: kein Anfall.	—	—	11 Uhr Blutentnahme.	Positiv.	—	—
18. 1.	—	—	—	—	—	10 ccm Serum.	Keine Störung.
19. 1.	Kaltes Fussbad um 12 Uhr: kein Anfall.	1 U. 36,9 2 U. 36,5.	Normal.	—	—	—	—
24. 1.	—	—	—	11 Uhr Blutentnahme.	Positiv.	—	—
2. 2.	Ausgang in d. Kälte, typischer Anfall.	Nicht bestimmt.	Dunkelroth.	—	—	—	Schüttelfrost.
4. 2.	—	—	—	3 Uhr Blutentnahme.	Positiv.	—	—
7. 2.	Kaltes Fussbad um 11 Uhr: typischer Anfall.	8 U. 36,4 12 U. 37,8 2 U. 37,2 4 U. 36,5.	Roth. Eiweiss 0,1 pCt.	12 Uhr Blutentnahme.	—	7 ccm Serum 1^{30} U.	—
10. 2.	—	—	—	—	—	8 ccm Serum.	Schwellung.
13. 2.	Kaltes Fussbad um 11 Uhr: sehr leichter Anfall.	12 U. 37,2 2 U. 36,6.	Normal.	12^{30} Uhr.	Negativ.	—	Leichte Uebelkeit.
14. 2.	—	—	—	—	—	8 ccm Serum.	Geringe Schmerzhaftigkeit, keine Schwellung.
17. 2.	Kaltes Fussbad um 12 Uhr: kein Anfall.	1 U. 36,4 2 U. 36,5.	Normal.	1 Uhr.	Negativ.	—	—
22. 2.	—	—	—	12 Uhr.	—	—	—
24. 2.	—	—	—	—	—	10 ccm Serum.	Ohne Reaction.
24. 2. bis 7. 3.	Täglich Ausgang in der Kälte, kein Anfall.	Normal.	Normal.	—	—	—	—

behält von da an durch mehrere Wochen seine Resistenz und vermag trotz der strengen Winterkälte seiner Beschäftigung als Agent nachzugehen; während er sonst 3 Anfälle täglich unter den gleichen Verhältnissen erlitt, bleibt er jetzt völlig anfallsfrei. Erst am 2. Februar beginnt die Resistenz zu schwinden und am 7. Februar stellt sich nach einem kalten Fussbad ein typischer Anfall wieder ein, nachdem Patient schon einige Tage vorher über leichte Uebelkeit bei Aufenthalt in der Kälte geklagt hatte. Nach neuerlichen 2 Seruminjectionen kam es wieder zur Sistirung der Anfälle und der Patient gewann für längere Zeit wieder seine Resistenz.

Es geht daraus hervor, dass sich durch Einverleibung des normalen Pferdeserums für längere Zeit ein Zustand der Toleranz gegen Kälteeinflüsse bei einem Hämoglobinuriker herbeiführen lässt.

Diese Thatsache, die hier zum ersten Mal von uns beobachtet worden ist, stellt ein ganz eigenartiges Phänomen dar, das gewisse Analogien mit älteren Angaben aufweist. Vor Allem gehört hierher eine Beobachtung von Widal und Rostaine, welche bei einem Fall von paroxysmaler Hämoglobinurie auf Grund theoretischer Vorstellungen und Versuche in vitro, die allerdings nach Untersuchungen von Donath und Landsteiner nicht stichhaltig sind, mit Hilfe eines gegen den Amboceptor gerichteten Immunserums eine rasch einsetzende, aber auch, wie bei uns, wieder verschwindende Resistenz gegen Kälte erzeugen konnten. Das von Widal und Rostaine in Dosen von 25—90 ccm verwendete Serum, das durch Erwärmen auf 55° inactivirt worden war, wurde derart gewonnen, dass Kaninchen mit Menschenserum 3—4 Mal vorbehandelt worden waren. Die bereits 2 Tage nach der Injection sich einstellende Resistenz begann 10 Tage später abzunehmen, hielt aber fast 4 Wochen in geringem Grade an und schwand in demselben Maasse, als das antisensibilirende Serum ausgeschieden wurde. Die Autoren betonen, dass trotz der Resistenz die Hämolysinwirkung des Serums ihrer Patientin in vitro erhalten blieb. Die von Grafe und Müller ausgeführte Nachprüfung der Befunde von Widal und Rostaine durch einmalige Injection von 10 ccm eines inactivirten Kaninchenserums, welches nach viermaliger Einspritzung von je 20 ccm inactivirten Menschenblutes gewonnen war, eine Resistenz zu erzielen, führte wohl zu einer ganz vorübergehenden Toleranzerhöhung des betreffenden Kranken, doch sind die Autoren geneigt, dieses unbefriedigende Resultat auf den spontanen Wechsel der Kälteempfindlichkeit bei dem Patienten zurückzuführen.

Die Versuche der französischen Autoren hatten ihre Vorläufer in den für die einschlägigen Fragen äusserst wichtigen Experimenten von Gruber, dem es gelang durch Injection eines inactivirten Immunhämolysins (Präparinserum), welches durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Meerschweinchenblut gewonnen war, bei Meerschweinchen Hämoglobinämie und Hämoglobinurie zu erzeugen. Aehnliche Resultate hatten auch Kraus und Sternberg mit einem analogen Immunhämolysin, das mit Hundeblutkörperchen vorbehandelten Kaninchen entstammte, bei Hunden erzielt, bei welchen sie Hämoglobinämie und hämolytischen Icterus mit schweren Vergiftungserscheinungen feststellen konnten. Es ist aber hier



von besonderem Interesse, dass Gruber, ähnlich wie später Widal und Rostaine, im Stande war, durch ein Antialexinserum, gewonnen durch Vorbehandlung von Kaninchen mit frischem Meerschweinchenserum[1]), sowohl die Hämolyse als auch die Hämoglobinurie seiner Versuchstiere erheblich einzuschränken.

Im Gegensatz zu diesen Befunden, welche bei Anwendung von Immunseren erhoben wurden, gelang es uns bereits durch Application eines Normalserums ein Ausbleiben der Anfälle bei unserem Patienten zu erzielen.

Inwiefern das Ausbleiben der Hämoglobinurie und der Anfälle nach Injectionen von Normalserum oder Immunserum auf denselben Mechanismus zurückzuführen ist, soll in dem folgenden Abschnitt besprochen werden.

B. Welcher an der Hämolyse beteiligte Factor wird durch die Seruminjection beeinflusst?

Für das Verständniss der Einwirkung des normalen Serums auf den Verlauf der paroxysmalen Hämoglobinurie kommt vor Allem in Betracht, dass der Organismus durch die wiederholte Einverleibung der im Pferdeserum enthaltenen artfremden Eiweisskörper eine Umstimmung erleidet, die sich in einigen Immunitäsreactionen deutlich kundgiebt. Es ist daher naheliegend anzunehmen, dass die bei der paroxysmalen Hämoglobinurie betheiligten complexen Hämolysine durch die concurrirenden Immunitätserscheinungen beeinflusst werden und dass sich daraus für die Erkenntniss der intravitalen Reactionsvorgänge Anhaltspunkte gewinnen lassen. Aehnliche Fragestellungen wurden ja bereits für die Betheiligung der Complemente an den baktericiden Wirkungen im lebenden Organismus herangezogen und wir erinnern da nur an den geistreichen Versuch Wassermann's, die Resistenz der Meerschweinchen gegen Typhusbacillen durch Injection eines Meerschweinchenanticomplements herabzusetzen, ferner an den Versuch Wilde's, ein ähnliches Resultat durch complementbindendes Aleuronat zu erzielen, endlich aber an die für diese Frage ausschlaggebenden Experimente von Pfeiffer und Moreschi, die Complementausschaltung in vivo mit Hilfe der Complementbindung durch präcipitirende Sera vorzunehmen.

Ueberblickt man die im vorigen Abschnitte angeführte Tabelle, so findet man zunächst, dass die Anfälle erst nach 2 Injectionen des artfremden Serums zu verschwinden beginnen, also zu einer Zeit, innerhalb welcher im Organismus eine Immunkörperbildung stattgefunden haben konnte. Es war also zunächst unsere Aufgabe, nachzuweisen, ob in der That eine Antikörperbildung sich vollzogen hat.

Dies gelang am einfachsten durch den Nachweis der Präcipitine.

Zu diesem Behufe wurde am 17. Januar i. e. 8 Tage nach der zweiten Injection, zur Zeit, wo der Patient bereits gegen Kälte völlig refractär war, eine Blutprobe entnommen und das Serum auf Präcipitation geprüft. Wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht, hat das Serum des

1) Wir verdanken diese Angabe der gütigen schriftlichen Mittheilung des Herrn Hofrathes Professor Dr. M. von Gruber an den einen von uns (P.).



Kranken schon innerhalb dieser Zeit die Fähigkeit gewonnen mit Pferdeserum in einer Verdünnung von 1 : 100 zu präcipitiren, ein Beweis, dass die Zellen des Organismus durch die Injection des artfremden Serums in ausgiebiger Weise zur Antikörperbildung angeregt worden waren.

Tabelle II.

0,4 ccm Pferdeserum verdünnt + 0,4 ccm Patientenserum	1/10	1/50	1/100	1/200
Reaction nach 1stündigem Stehen im Brutschrank	Niederschlag	Trübung	Schwache Trübung	0

Das Auftreten dieser und wohl anderer gleichzeitig gebildeter Immunkörper scheint uns in ursächlichem Zusammenhange mit dem Ausbleiben des Anfalls zu stehen; denn die weitere Beobachtung lehrt, dass etwa 3—4 Wochen nach der letzten Injection die Anfälle wiederkehren, d. h. zu einer Zeit, in der die Immunkörperbildung abgelaufen ist und die Immunstoffe ausgeschieden worden sind. Dass der Zusammenhang kein zufälliger ist, geht auch daraus hervor, dass neuerliche Injectionen eine abermalige längerdauernde Resistenz gegen Kälte hervorrufen, die ebenfalls mit dem Schwinden der Immunkörperbildung, Anfang April, abklingt. Die naheliegendste Erklärung wäre die Annahme, dass es durch die active Immunisirung und die Entstehung der Antikörper zur Complementbindung kommt, wodurch das zur Auslösung des Anfalls wirksame complexe Hämolysin in ähnlicher Weise beeinträchtigt wird, wie dies bei Anwendung der Immunsera nach Gruber und Widal und Rostaine stattfand.

Dass jedoch die Wirkung des Serums nicht allein auf Complementschwund zurückgeführt werden kann, lässt sich aus folgenden Thatsachen ableiten: Wie sich aus dem Versuchsprotokolle ergiebt, konnten wir feststellen, dass der Donath-Landsteiner'sche Versuch auch in jenem Stadium, in welchem keine Anfälle auszulösen waren und das Complement nach den vorausgehenden Ueberlegungen gebunden sein sollte, noch positiv ausfällt. Es ist dies ein Zeichen, dass genügend Complement vorhanden ist, um in vitro den in der Kälte an die rothen Blutkörperchen gebundenen Amboceptor zu activiren. Diese auffällige Incongruenz zwischen der hämolytischen Wirkung des Hämoglobinurikerserums in vitro bei völliger Resistenz des Patienten gegen Kälteeinwirkung haben auch Widal und Rostaine in ihrem Versuch beobachtet.

Andererseits ersieht man aus unseren Protokollen die merkwürdige Thatsache, dass unser völlig resistenter Patient zur Zeit eines Eisbades trotz Ausbleibens des paroxysmalen Anfalles zu 2 verschiedenen Zeiten (am 13. und 17. Februar) die Donath-Landsteiner'sche Reaction vermissen liess, sich also so verhielt, wie im erfolgreichen Anfalle. Denn wir wissen sowohl aus eigenen Versuchen als auch aus jenen von Donath-Landsteiner, Meyer-Emmerich, Moro-Noda, Grafe-Müller, Fejes-Kentzler und Brückner, dass die Hämolysinreaction in vitro auf der Höhe des Anfalles oder kurz nach demselben durch das Serum des Hämoglobinurikers nicht auszulösen ist; wahrscheinlich ist nach der Annahme der Autoren der Complementverbrauch im Anfalle die Ursache dieses Verhaltens.

Es zeigt sich also aus unserer Untersuchung, dass man im Stande ist, einerseits Hämoglobinuriker gegen Kälteeinwirkung resistent zu machen, wobei complexes Hämolysin im Blute nachweisbar bleibt, andererseits, dass das hämolytische Complement aus dem Blute dieser Kranken durch Kälteeinwirkung zum Verschwinden gebracht werden kann, ohne dass ein paroxysmaler Anfall auftritt.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass der paroxysmale Anfall nicht in strengem Zusammenhang mit dem Nachweis des hämolytischen Complements in vitro zu stehen braucht; dafür spricht auch eine Bemerkung von Meyer und Emmerich, dass der Complementschwund, der nach einem Anfall auftritt, keinen absoluten Schutz gegen weitere kurzfolgende Anfälle bietet, die auch im Stadium des Complementmangels auftreten können, und die Beobachtung von Donath-Landsteiner, dass auch bei nicht hämoglobinurischen Paralytikern ein ähnlich gebautes Hämolysin zu finden ist.

Bei Berücksichtigung der angeführten Momente scheint es nicht ohne Weiteres zulässig, die nach mehrfacher Serumbehandlung sich einstellende Resistenz der Hämoglobinuriker gegen Kälte (Ausbleiben der Anfälle) auf blossen Complementschwund zurückzuführen. Spielt auch dieser zweifellos eine gewisse Rolle, so ist es sicher nicht das einzige Moment, das berücksichtigt werden muss.

Bereits Chvostek hat darauf aufmerksam gemacht, dass bei den Hämoglobinurikern eine Herabsetzung der Resistenz der rothen Blutzellen gegen mechanische Einflüsse, besonders innerhalb der Anfälle, besteht, während eine Resistenzverminderung derselben gegen Kälte nicht vorhanden ist. Ebenso konnte dieser Autor feststellen, dass die Erythrocyten der Hämoglobinuriker gegenüber anisotonischen Salzlösungen keinerlei Unterschiede gegen die Norm aufwiesen.

Neuere Untersucher, wie Meyer und Emmerich, haben die Resistenz gegen Saponinlösungen und Essigsäure geprüft und weisen auf eine Herabsetzung der Resistenz der Erythrocyten des Hämoglobinurikers hin, ohne allerdings zu einem endgültigen Resultat in der Deutung der Frage zu gelangen. Die vor Kurzem erschienene Mittheilung von Fejes und Kentzler nimmt sogar eine Steigerung der Resistenz der Erythrocyten im anfallsfreien Stadium, eine Herabsetzung derselben während der Anfälle an.

Wenn wir von vornherein auf die Resistenzbestimmungen der Erythrocyten keine allzu grossen Hoffnungen setzten, da unsere Methoden der Resistenzbestimmung nicht den wirklichen Verhältnissen entsprechen, wie Rywosch und Rous zeigen konnten, untereinander nicht vergleichbar sind, und keine sicheren Schlüsse für den pathologischen Vorgang gestatten, schien es uns doch von Interesse, eine Reihe von Resistenzbestimmungen auszuführen, zumal der Resistenzverminderung in der Aetiologie dieser Krankheit eine grosse Rolle zugeschrieben wird.

Gegen hypisotonische Kochsalzlösungen war die Resistenz, wie aus mehreren eigenen Versuchen hervorgeht, eine durchweg normale. Ebenso ergab die nach dem Vorgange von Meyer und Emmerich geprüfte Resistenz gegen Wärme und Kälte keine ausgeprägteren Ab-



weichungen von der Norm, so dass auf eine ausführliche Wiedergabe dieser Versuche hier verzichtet werden darf.

Ergebnissreicher gestalteten sich hingegen die Versuche über die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegen Saponin.

Die sorgfältig 3 Mal mit warmer NaCl-Lösung gewaschenen Erythrocyten wurden in 5 proc. Aufschwemmung mit 1 proc. Saponinlösung in fallenden Concentrationen versetzt, 1—2 Stunden im Brutschrank, dann 12 Stunden in der Kälte belassen und hierauf der Grad der Hämolyse abgelesen.

Tabelle III.

Saponinhämolyse der im anfallsfreien Stadium entnommenen Erythrocyten			Saponin-hämolyse normaler Erythrocyten	Saponinhämolyse der nach Kälteeinwirkung entnommenen Erythrocyten	
Verdünnung der 1 proc. Saponin-lösung	vor der Behandlung	nach der Behandlung		vor der Behandlung Anfall	nach der Behandlung kein Anfall
1/20000	+++	+++	+++	+++	+++
1/40000	+++	+++	+++	+++	+++
1/60000	++	+ incomplet	+++	+++	+++
1/80000	Spur	Spur	Spur	+++	+++
1/100000	—	—	—	+++	+++
1/120000	—	—	—	+++	+++
1/140000	—	—	—	++	++
1/160000	—	—	—	++	+
1/180000	—	—	—	Spur	Spur

Durch die Arbeiten von Morawitz und seiner Schüler Itami und Pratt wurde festgestellt, dass die Resistenz der rothen Blutkörperchen durch verschiedene Gifte gegen lösende Agentien bedeutend gesteigert werden kann und neuerdings wurde von Sattler gezeigt, dass auch durch Immunisirung der Thiere mit körpereigenem Blut eine künstliche Resistenzerhöhung der rothen Blutzellen mit einer Vermehrung der Stromata erzeugt werden kann. Wie Herr Dr. Gothein im hiesigen Institute in an Kaninchen angestellten Versuchen erweisen konnte, gelingt es durch Vorbehandlung dieser Thiere mit Pferdeserum eine vorübergehende Resistenz gegen Saponin zu erreichen; es war daher von Interesse zu erfahren, ob auch bei unserem Fall eine Resistenzerhöhung nachweisbar war. Wie ein Blick auf die vorstehende Tabelle lehrt, ist weder eine Resistenzvermehrung nach der Behandlung eingetreten, noch war ein Unterschied gegen die Norm zu constatiren. Um so auffälliger ist die beinahe auf's Doppelte herabgesetzte Resistenz, wenn man das Blut im Anfalle entnahm; dieser Befund, welcher mit den Angaben früherer Autoren übereinstimmt, lässt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Anfalles und der Resistenzverminderung scheinbar zu; dagegen spricht jedoch der in der VI. Columne angeführte Resistenzversuch, welcher angestellt ist mit den unmittelbar nach dem Eisbade entnommenen Erythrocyten des Kranken, der trotz der Kälteeinwirkung in Folge der Vorbehandlung keinen Anfall bekam und dennoch



dieselbe Resistenzverminderung aufwies, wie im erfolgreichen Anfall vor der Injectionsbehandlung.

Die naheliegende Erklärung, dass es während der Kälteeinwirkung trotz des Ausbleibens des Anfalls in vivo zu einer Beladung der Erythrocyten mit dem Amboceptor gekommen ist und dadurch eine Verminderung der Resistenz stattfand, muss wohl abgelehnt werden auf Grund der Versuche von Meyer und Emmerich, die bei sensibilisirten roten Blutkörperchen nicht nur keine geringere, sondern eine bedeutend erhöhte Resistenz fanden. Das gleichartige Verhalten der Erythrocyten gegenüber Saponin im erfolgreichen und „frustranen" Anfall steht in vollkommener Parallele mit dem gleichartigen Ausfall des Donath-Landsteinerschen Versuches in den beiden Zuständen.

III. Ergebnisse.

Fassen wir die Erwägungen, die sich uns aus den Experimenten ergeben haben, zusammen, so lässt sich das Ergebniss derselben etwa in folgender Weise resümiren: Es gelingt durch wiederholte Injectionen von normalem Serum den hämoglobinurischen Anfall für eine bestimmte Zeitdauer auszuschalten, wobei die Dauer der Wirkung abhängig zu sein scheint von der Menge der im Blute kreisenden Immunkörper. Für die Beantwortung der Frage, ob diese Wirkung des Serums auf Complementschwund, auf Schädigung des Amboceptors oder auf einer Resistenzerhöhung der roten Blutkörperchen beruht, lassen sich aus unseren Versuchen folgende Anhaltspunkte gewinnen:

Was zunächst den Complementschwund anbelangt, so spielt derselbe bei der Coupirung des Anfalls möglicher Weise eine Rolle, jedoch sicher nicht die einzige; denn es gelingt, den Anfall völlig auszuschalten, ohne dass Complementschwund in vitro nachweisbar ist: Erhaltenbleiben der Donath-Landsteinerschen Reaktion.

Aber selbst das Verschwinden des Complements kann nicht unbedingt für einen causalen Zusammenhang zwischen Complement und Auslösung des Anfalles verwerthet werden; denn aus unseren Versuchen ergiebt sich, dass es gelingt, bei dem durch Seruminjektionen vorbehandelten Hämoglobinuriker durch Kälteeinwirkung einen Zustand herbeizuführen, den wir als „frustranen" Anfall bezeichnen und welcher dadurch charakterisirt ist, dass während desselben sowohl das Complement schwindet als auch eine Resistenzverminderung der Erythrocyten, ähnlich wie beim erfolgreichen Anfall, eintritt, ohne dass jedoch Temperaturerhöhung, Schüttelfrost, Haemoglobinurie sich einstellt.

Auch eine etwaige Resistenzvermehrung der roten Blutzellen kann nicht der Grund des Ausbleibens des Anfalles beim vorbehandelten Haemoglobinuriker sein, da sich die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber lösenden Agentien wie Saponin und Kochsalz im Stadium vor der Behandlung und nach der Behandlung völlig identisch verhält und selbst hochgradige Herabsetzung der Saponinresistenz im „frustranen" Anfall ebenso wie im erfolgreichen Anfall zu beobachten ist.

Dass die Schutzwirkung des Serums nicht auf einer Beeinflussung



des Amboceptors beruht, geht schon daraus hervor, dass trotz Ausbleibens der Anfälle die Hämolyse in vitro eintritt, was sich ja mit einer Beeinträchtigung des Amboceptors nicht vereinen lässt. Auch Widal und Rostaine, welche eine Beeinflussung des Amboceptors durch ihr Serum annehmen, können diese Beobachtung, wie es uns scheint, nicht befriedigend erklären.

Aus den eben angeführten Gründen lässt sich die Wirkung der von uns geübten Serumbehandlung nicht ausschliesslich auf die Schädigung einer der 3 genannten bei der Hämolyse betheiligten Componenten zurückführen, und es bliebe nur, falls nicht noch andere bisher unbekannte Factoren zur Erklärung der Schutzkraft des Serums in Betracht kommen sollen, die Möglichkeit offen, dass infolge der Einwirkung des artfremden Serums das für die Entfaltung der hämolytischen Wirkung nöthige Ineinandergreifen der einzelnen Componenten in vivo derart gestört ist, dass es trotz der Kälteeinwirkung zur intravitalen Hämolyse und zur Auslösung des Anfalles nicht kommt, während unter den günstigeren Verhältnissen in vitro (stärkere Abkühlung, Zusatz überschüssigen Complements) eine Hämolyse noch hervorgerufen werden kann.

Inwieweit bei der Schutzwirkung des Serums eine etwa vorübergehend eingetretene Veränderung der die Giftproduction (Complementbildung) besorgenden Organzellen oder eine celluläre Immunität gegen das unverändert producirte Gift mitbetheiligt ist, muss offen gelassen werden.

Nicht ganz von der Hand zu weisen ist endlich die Möglichkeit, dass auch durch Injection mit arteigenem Serum eine Wirkung in dem oben genannten Sinne zu erzielen ist, da wir aus der Therapie der perniciösen Anämie, der Eklampsie usw. wissen, dass selbst durch Zufuhr von arteigenem Serum bezw. Blut eine derartige Umstimmung der Organzellen stattfindet, dass eine günstige Beeinflussung des pathologischen Vorganges daraus resultirt. Es wäre naheliegend, diese Umstimmung durch artfremdes Serum auch bei verwandten Zuständen, wie Schwarzwasserfieber, hämolytischem Icterus, welche Krankheitszustände auch Widal und Rostaine für ihre Therapie empfehlen, anzuwenden.

Schlusssätze.

1. Es gelingt durch Vorbehandlung mit normalem Pferdeserum bei paroxysmaler Hämoglobinurie ein Ausbleiben der Krankheitserscheinungen für längere oder kürzere Zeit herbeizuführen.
2. Trotz der so erzielten Resistenz des Körpers lässt sich die Anwesenheit des Hämolysins in vitro nachweisen.
3. Im „erfolgreichen" und „frustranen" Anfall kommt es zum Schwund des Complements und gleichzeitig zur Resistenzverminderung der Erythrocyten gegen Saponin.
4. Die Schutzwirkung des Serums weist darauf hin, dass bei der paroxysmalen Hämoglobinurie wohl dem complexen Hämolysin eine wichtige Rolle zufällt, dass es aber für die Auslösung des Anfalles allein nicht ausreicht.



Literatur.

1. Brückner, M., Ueber paroxysmale Kältehämoglobinurie. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 73. H. 2. S. 131. 1911.
2. Chvostek, F., Ueber das Wesen der paroxysmalen Hämoglobinurie. Wien 1894. Deuticke.
3. Donath und Landsteiner, Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. Münchn. med. Wochenschr. 1904. No. 36. — Dieselben, Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. S. 173. 1906. — Dieselben, Weitere Beobachtungen über paroxysmale Hämoglobinurie. Centr. f. Bakt. 45. S. 205. 1907.
4. Ehrlich, Charité-Annalen. 1885. Bd. 10. S. 142.
5. Fejes, L. und Kentzler, J., Beiträge zur Pathologie der paroxysmalen Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71. H. 3 u. 4.
6. Fejes, Beiträge zur Aetiologie der paroxysmalen Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72. H. 5 u. 6. 1911.
7. Grafe, E. und Müller, L., Beiträge zur Kenntnis der paroxysmalen Hämoglobinurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 59. S. 95. 1908.
8. Gruber, M., Wirkungsweise der activen Stoffe in den präventiven und antitoxischen Seris. Wiener klin. Wochenschr. 1903. No. 40. S. 1097. — Derselbe. Münchner med. Wochenschr. 1901.
9. Itami und Pratt, Ueber Veränderungen der Resistenz und der Stromata der roten Blutkörperchen bei exper. Anaemien. Biochem. Zeitschr. Bd. 18. S. 302. 1909.
10. Kraus und Sternberg, Ueber Wirkungen der Hämolysine im Organismus. Centralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 32. S. 903. 1902.
11. Meyer, E. und Emmerich, E., Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 96. S. 287. 1909.
12. Morawitz und Pratt, Ueber Beobachtungen bei exp. Anaemien. Münchner med. Wochenschr. 1908. No. 35.
13. Moro und Noda, Paroxysmale Hämoglobinurie uud Hämolyse in vitro. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 545.
14. Pfeiffer, R. und Moreschi, Ueber scheinbare anticomplementäre und Anti-Amboceptorwirkung präcipitirender Sera im Thierkörper. Berl. klin. Wochenschr. 1906. S. 33.
15. Rous Peyton, The resistance to a specific hemolysin of human erythrocytes in health and disease. Journ. of experim. medicine. Vol. XI. No. 6. 1909.
16. Rywosch, D. Pflügers Archiv. Bd. 116. 1907. S. 220.
17. Sattler, J., Ueber experimentell erzeugte allgemeine Resistenzerhöhung der rothen Blutkörperchen. Fol. haematol. Orig.-Bd. 9. 1910. S. 216.
18. Wassermann, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der natürlichen und künstlichen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. Bd. 37. 1901 u. Deutsche med. Wochenschr. S. 4. 1901.
19. Widal und Rostaine, Insuffisance d'antisensibilisatrice dans le sang des hémoglobinuriques. C. R. soc. biol. 58. 1905. p. 321, 372. — Dieselben, Sérothérapie préventive de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique. Ibidem. p. 397.
20. Wilde, Ueber die Beeinflussung der Alexinwirkung durch Absorption. Habil.-Schrift. München. Oldenbourg.



XLIV.

Aus der therapeutischen Facultätsklinik u. dem pathologischen Institut zu Moskau.

Ein Fall von Morgagni-Adams-Stóckes'schem Symptomencomplex.

Von

Priv.-Doz. Dr. **D. D. Pletnew** und Priv.-Doz. Dr. **W. J. Kedrowsky.**

(Mit 2 Curven und 2 Abbildungen im Text.)

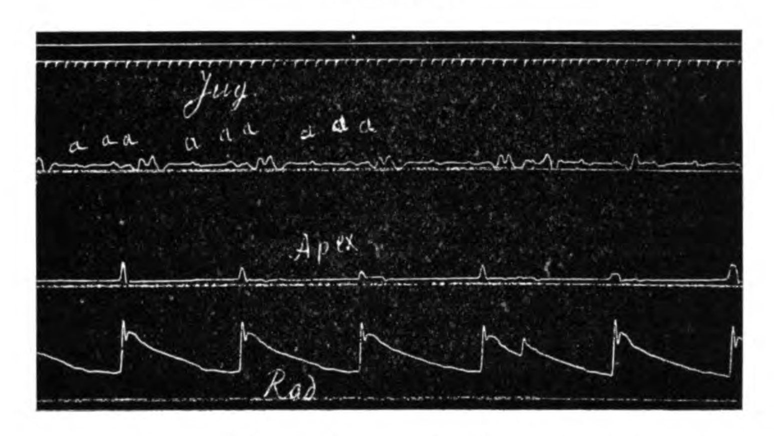
Der im Folgenden zu schildernde Fall bietet einen Beitrag zum Verständnis des Morgagni-Adams-Stockes'schen Symptomencomplexes, weil er nicht nur klinisch, auch pathologisch-anatomisch genau analysirt wurde, so dass der Ausgangspunkt des Leidens auf doppelte Weise fixirt werden konnte.

Patient M. S., 34 Jahre alt, Kaufmann, kam am 9. 12. 1909 mit Klagen über zeitweise vorkommendes Schwindelgefühl, Uebelkeit, allgemeine Schwäche und Oedeme der Beine in die Klinik.

Die Vorgeschichte ergiebt Folgendes: Der Vater war Potator, starb 43 Jahre alt; im letzten Lebensjahre erlitt er wiederholt Schlaganfälle. Die Mutter starb im Alter von 26 Jahren, bald nach der Entbindung. Genauere Angaben über sie fehlen. Ein Bruder starb an Phthise; die Geschwister des Kranken sind sonst vollkommen gesund. Im frühesten Kindesalter und in der Jugend war der Kranke gesund. Mit 20 Jahren Urethritis mit Epididymitis bilateralis; mit 23 Jahren Ulcus (durum?). Ueber secundäre Lueserscheinungen weiss der Kranke nichts Bestimmtes zu sagen, giebt aber an, an Anschwellung mehrerer Drüsen und Halsschmerzen gelitten zu haben. Der Kranke hat eine monatelange Schmierkur durchgemacht; ausser dieser keine weitere specifische Behandlung. Die gegenwärtige Erkrankung datirt der Kranke auf den 31. 7. 1909. An diesem Tage ging er in die Badestube und hat dort ein 20 Minuten langes russisches Heissdampfbad genommen; schwitzte dabei sehr stark. In der Badestube bekam der Kranke starkes Herzklopfen, Schwindelgefühl und Ohrensausen. Nach Hause gekommen, hat er 8 grosse Tassen starken Thee getrunken und konnte daraufhin die ganze Nacht wegen starken Herzklopfens nicht schlafen. Am nächsten Morgen hat er wieder starken Thee getrunken und fühlte sich den ganzen Tag bis 7 Uhr Abends verhältnissmässig wohl, als er plötzlich einen Schwindelanfall bekam und auf die Erde fiel. Nach ungefähr einer Minute stand er von selbst auf. Das Bewusstsein war während des Ohnmachtsanfalles nicht gänzlich verloren. Die Nacht hat er ruhig verbracht; keine Krämpfe. Am 2., 3. und 4. 8. fühlte er sich ziemlich wohl, am 5. 8. Abends bekam er wieder ohne sichtbare Ursache einen Schwindelanfall, so dass er ohne Hülfe nicht stehen bleiben konnte. Nach dem Anfalle, welcher nur einige Secunden dauerte, fühlte er während einer halben Stunde allgemeine Schwäche. Eine Woche lang fühlte er sich ziemlich wohl, bis er sich am 13. 8. um 5 Uhr Nachmittags nach starker Anstrengung wieder plötzlich unwohl fühlte und das Bewusstsein verlor und auf den Boden fiel. Wie lange der Ohnmachtsanfall gedauert hat, konnte er nicht

angeben, da Niemand dabei war. Seitdem wiederholten sich die Schwindelgefühle fast jeden Tag, von October an aber etwas seltener. Mitte November zum ersten Male Oedeme der Beine. Den Arzt besuchte der Kranke zweimal: im August, wo Jod verordnet wurde, welches der Kranke nur zwei Wochen lang gebraucht hat, und im Sep-

Abbildung 1.

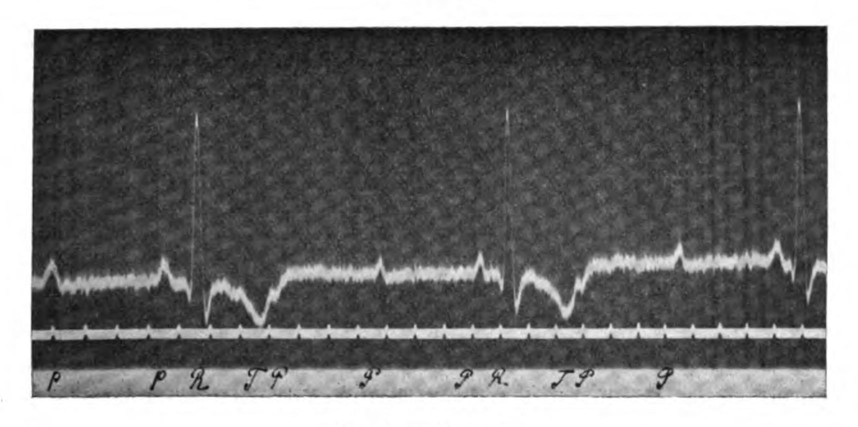


Unten: Radialis. Mitte: Apex. Oben: Jugularis.

tember, als ihn der Arzt mit einem Schreiben, in welchem die Bradycardie (34 Pulsschläge in einer Minute) erwähnt wurde, nach Moskau schickte.

Status praesens: Mittelstarker Körperbau. Gewicht 58 Kilo. Magen-Darmcanal weist keine Abweichungen auf. Die Leber ist etwas vergrössert, palpabel und

Abbildung 2.



Electrocardiogramm.

druckempfindlich. Die Grenzen: obere im V. Intercostalraum (Linea parastern.); VI. Rippe (Linea mammill.) etc. Die untere Grenze: 2,5 cm unterhalb des Rippenbogens in der Linea mammill. und 10 cm unterhalb des Rippenbogens in der Linea parastern. Milz: Der obere Pol in dem VIII. Intercostalraum, der untere am Rippenbogen. Grösse der Milz: 8×6 cm. Urin: Reaction sauer, spec. Gewicht 1023, Albumin 0,3 pM., Urobilin deutlich. Im Mikroskop platte Epithelien der Harnwege.



Pulmones: Bei Percussion überall heller Schall, nur hinten unten beiderseits von der VIII. Rippe abwärts Dämpfung, welche bei Lageveränderungen weniger deutlich wird. Dabei abgeschwächtes Athmen, feuchte Rasselgeräusche, links mehr als rechts. Trockene Rasselgeräusche in reichlicher Menge. Cor: Subjective Beschwerden fehlen. Herzspitzenstoss im VI. Intercostalraum, ca. 1,5 cm innerhalb der Linea axill. anterior. Percutorisch: obere Grenze III. Rippe, rechte 1 cm rechts von dem rechten Sternalrand; linke 1 cm einwärts von der Linea axill. anterior. Der Durchmesser der Herzdämpfung $3{,}5 + 17 = 20{,}5$ cm. Beim Auscultiren hört man die Herztöne überall dumpf. Arterien sehr rigid. Puls 28, gespannt, arhythmisch, hier und da Extrasystolen. Blutdruck nach Riva-Rocci beiderseits = 160 mm. Blut: Erythrocytenzahl 5300000; Leukocytenzahl 4500; Hb 75 pCt.; Reaction nach Wassermann ++++.

Der Kranke verbrachte 16 Tage in der Klinik. In dieser Zeit haben sich die Oedeme vermindert[1]), die trockenen Rasselgeräusche sind verschwunden; Albumen 0,02 pM. Puls blieb die ganze Zeit arhythmisch (einzelne Extrasystolen). Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 28—32; an der Herzbasis waren beim Auscultiren in den letzten Tagen zwei Geräusche zu hören. Während dieser 16 Tage niemals Schwindelgefühl und Ohnmachtsanfälle. Am 25. 12., um 4 Uhr 45 Minuten Nachmittags, bekam der Kranke plötzlich einen Schwindelanfall, es wurde ihm übel und einige Minuten darauf starb er.

Nach allen diesen Erscheinungen bleibt kein Zweifel, dass es sich hier um Morgagni-Adams-Stockes'sches Syndrom handelte. Dafür sprach die langdauernde Bradycardie mit periodisch eintretendem Schwindelgefühl und Ohnmachtsanfällen. Es bleibt die Frage offen, ob während des Ohnmachtsanfalles das Ausbleiben resp. noch grössere Verminderung der Pulsschläge zu constatiren war, da der Kranke während des Anfalles niemals unter Beobachtung eines Arztes war. Was die Bradycardie selbst anbetrifft, so müssen wir die Frage beantworten: Ob wir es hier mit einer wahren Bradycardie, d. h. mit verminderter Tätigkeit des ganzen Herzens, oder mit sogenannter Bradysystolie, d. h. mit verminderter Zahl der Ventrikelcontractionen bei normaler Zahl der Vorhofcontractionen zu thun haben. Das beigefügte Phlebogramm mit Sphygmogramm und Elektrocardiogramm geben auf diese Frage die Antwort. Darauf ist zu sehen, dass die Ventrikel sich viel seltener als die Vorhöfe contrahiren.

Mit welcher Form des Syndroms haben wir es zu thun? Man kann zwei Typen unterscheiden[2]): einen bulbären (Morgagni'schen) und einen cardialen (Adams-Stockes'schen). Zur Differenzirung dieser beiden Haupttypen bedient man sich des Atropins. Wenn die Atropininjection den Charakter der Bradycardie nicht ändert, so liegt die Ursache der Letzteren im Herzen sensu strictiori. In den Veränderungen des Letzteren liegt die Ursache der Bradycardie resp. Bradysystolie zu suchen. Wenn aber die Zahl der Herzcontractionen resp. seiner Ventrikel unter dem Einfluss des Atropins grösser wird, so muss man die Ursache für diese

1) Die Therapie war: Cardiaca, Expectorantia, Punction der Pleura, specifische Therapie.

2) D. D. Pletnew, Der Morgagni-Adams-Stockes'sche Symptomencomplex. Ergebnisse f. innere Med. u. Kinderheilk. 1908. Bd. 1.



Verminderung in den Veränderungen des Gehirns, am häufigsten des Gefässsystems der Medulla oblongata suchen.

Die Atropininjection blieb ohne Einfluss auf die Gesammtzahl der Contractionen. Die Zahl der Pulswellen der Art. radialis blieb, wie vor dem, nicht höher als 32 in einer Minute. Entsprechend einer Ventrikelcontraction waren 3 Vorhofcontractionen in verschiedenen Zeitperioden zu beobachten. Dieses Verhältniss zwischen Ventrikel- und Vorhofcontractionen blieben während der ganzen Zeit des Aufenthalts des Kranken in der Klinik.

Der cardiogene Typus wird in zwei Formen getheilt. In der Arbeit, die im Jahre 1908 von einem von uns [Pletnew[1])] publicirt wurde, war zum ersten Male auf Grund der experimentellen Ergebnisse und theoretischen Ueberlegungen die Hypothese ausgesprochen, dass die anatomischen Veränderungen, welche den Symptomencomplex verursachen, sich unregelmässig im Herzen vorfinden, in dem sie sich in manchen Fällen auf die Ventrikelmusculatur beziehen, in anderen Fällen aber sich vorzugsweise auf dem Ueberleitungsbündel von Stanley-Kent-His verbreiten. Als Analogie für diese Hypothese dienten die anatomischen Untersuchungen von Radajewsky[2]), welcher in manchen Fällen die myocarditischen Veränderungen vorzugsweise in den Vorhöfen localisirt fand. Deshalb schien es einem von uns (Pletnew) berechtigt, die oben angeführte Hypothese der Vertheilung der anatomischen Veränderungen auch beim Morgagni-Adams-Stockes'schen Syndrom auszusprechen (l. c.). Der gründlich geprüfte Fall von W. Nagayo[3]) beweist diese Hypothese und giebt ihr die fehlende anatomische Grundlage.

Ausser Fällen von rein cardiogenem Typus, d. h. 1. wo die anatomischen Veränderungen sich bloss auf das Uebergangsbündel und 2. — wo die anatomischen Veränderungen sich auf die Ventrikelmusculatur bloss beschränken — können auch Fälle vorkommen, wo die Veränderungen einen gemischten Charakter haben, d. h. sie beziehen sich auf die Ventrikel und auf das Bündel.

Die Section unseres Falles, ausgeführt von Herrn W. Kedrowsky, ergab Folgendes: Herz bedeutend vergrössert ($13{,}5 \times 14 \times 7$); die Kammern ausgedehnt, hauptsächlich die linke; die Wandungen hypertrophisch (die Dicke der linken Kammer $= 2^1/_2$—3 cm; die der rechten $= 1^1/_2$ cm); Trabekeln der Kammern, besonders der rechten, sind deutlich ausgeprägt. Epicardium verdickt, unter ihm ein mässiger Fettansatz. Endocardium überall sklerotisch: in der linken Kammer hat die Sklerose einen diffusen Charakter, obgleich sie auch hier deutlicher in dem Septum als auf den Wänden ist; in der rechten Kammer ist die Sklerose im Ganzen weniger deutlich; deutlicher ist sie auf dem Septum in Form von einzelnen Flecken verschiedener Grösse und Gestalt.

Die Mitralklappen sind leicht verdickt; die Aortenklappen sind mehr sklerosirt, besonders die vordere Hälfte der mittleren Klappe, welch' Letztere seitens des Sinus Valsalvae ein wenig aneurysmatisch herausgewölbt ist.

1) Ergebnisse f. innere Med. u. Kinderheilk. Bd. 1.
2) Zeitschr. f. klin. Med. 1895. Bd. 27.
3) Zeitschr. f. klin. Med. 1909. Bd. 67.



Die Tricuspidalklappen sind weniger sklerosirt; der hintere Papillarmuskel ist schwach ausgeprägt, der vordere fehlt gänzlich, so dass die Chordae tendineae der vorderen Klappe unmittelbar aus Wanddicke und Septum hervortreten. Die Klappen der Art. pulmonalis sind nur wenig sklerosirt. Die beiden Art. coronariae sind bis zu den feinsten Verzweigungen sklerosirt, ihre Wandungen gleichmässig verdickt, das Lumen verengt. Der Herzmuskel ist verhärtet, knistert beim Schneiden; im Durchschnitt sind weisse Bindegewebsschichten zu erkennen. Am meisten ist die Sklerose in dem Kammerseptum, besonders in seinem oberen Teil, neben dem Septum atrioventriculare ausgeprägt.

Der linke und rechte Vorhof sind dilatirt; Mm. pectinati gut entwickelt. Auf der Intima Aortae ascendentis und descendentis sind feine Plaques verbreitet. Hier sind streifenförmige Einziehungen zu sehen. Für die mikroskopischen Untersuchungen wurde ein Theil des Septums in seiner ganzen Ausdehnung von der vorderen bis hinteren Wand genommen. Für die Grenze zwischen den Vorhöfen und Kammern wurde die Insertionslinie der mittleren Klappe der V. tricuspidalis genommen. Parallel dieser Linie ist das Septum von oben nach unten abgeschnitten: nach oben zu (Vorhöfe) bis auf 1 cm, nach unten zu (Kammern) bis auf 2 cm. Dieser „Block“, wo bekanntlich die Hauptfasern des His'schen (besser Kent-His'schen) Bündels verlaufen, wurde in toto in Celloidin eingebettet, dann in stufenartige Serien geschnitten. Alle 10—15 Schnitte wurden in eine Schale gebracht und aus jeder Schale für die Untersuchung zwei Schnitte genommen, von welchen der eine mit Hämatin-Eosin, der zweite nach van Gieson gefärbt wurde. Die Schnitte wurden in frontaler Richtung gemacht. Selbstverständlich wurden für die Untersuchung auch Stückchen aus den anderen Herzpartien genommen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich eine deutlich ausgesprochene diffuse fibröse Entzündung der Wandungen und des Septum cordis: Zwischen den Muskelfasern und Muskelgruppen treten deutlich mehr oder minder grosse Schichtungen eines straffen, theils hyalinen Bindegewebes hervor. Hier und da, und besonders nahe dem Endocardium, ist die Bindegewebswucherung stärker, so dass einzelne Muskelfasern atrophisch sind. Mehrere Stellen zeigen einen frischen Process in Form eines entzündlichen Infiltrates, das hauptsächlich um die Gefässe localisirt ist. Die Verzweigungen der Kranzarterien sind stark verändert; die Wände sind dick, das Lumen verengt in Folge einer Wucherung der Tunica intima und Tunica externa (End- und Periarteriitis productiva). Im Septum, besonders in seinem oberen Teil, ist der Process deutlicher ausgeprägt. Das Endocard ist verdickt (bis auf $^1/_2$—$^3/_4$ mm in der linken Kammer), besteht aus einem straffen Bindegewebe; zwischen dessen Fasern treten bald einzelne Muskelzellen, bald kleinere Gruppen hervor. Am intensivsten ist der Process an der linken Oberfläche des Septums, seiner, der linken Kammer zugewandten Fläche, ausgeprägt. Dieser Umstand war von besonderer Wichtigkeit bei der Untersuchung der Veränderungen in den subendocardialen Verzweigungen des Kent-His'schen Bündels, denn zusammen mit dem Endocardium ist auch die Membrana propria des Bündels sklerosirt. Es bildete sich somit eine ziemlich dicke Schicht von straffem Bindegewebe; die Letztere hat die Muskelzellen und die Fasern des Bündels entschieden comprimirt. Die Structur der Letzteren wurde durch die Compression dermaassen verändert, dass man sie von der Musculatur des Septums nicht mehr unterscheiden konnte.

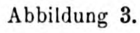
Was das Kent-His'sche Bündel anbetrifft, so bestehen die Veränderungen des Letzteren hauptsächlich in einer Zerstörung und Unterbrechung seines linken Schenkels, durch die chronische Myocarditis bedingt; und in einer Compression der subendocardialen Aeste dieses Schenkels, was durch die Verdickung des Endocardiums, als Folge desselben Processes, bedingt ist.

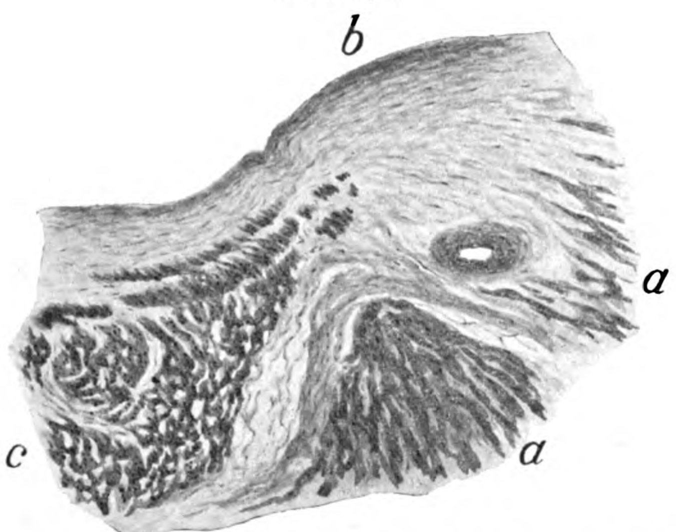
Wenn wir den Gang des Bündels nach den Serien der Schichten in der Richtung



von der hinteren Wand des Herzens bis zu der vorderen verfolgen, so haben wir folgendes Bild:

Auf dem Schnitt aus der Schale No. 11, d. h. ungefähr auf dem Schnitt 120 bis 140, ist der Anfangstheil des Bündels als eine kleine Gruppe der Muskelfasern zu sehen, die von der Muskulatur des Septums der Vorhöfe sich trennt und allmählich in das Bindegewebe des Septum atrioventriculare eindringt. In der nächsten Schale, No. 12, sehen wir schon diese Gruppe in das sehnige Gewebe der Vorhöfe eingetreten und durch das Letztere von allen Seiten umgeben. Das Bündel hat hier die Form eines ungefähr gleichschenkligen Dreiecks, dessen Spitze nach oben (zu den Vorhöfen) und die Basis nach unten (d. h. zu den Kammern) gerichtet ist. Das Dreieck liegt in der Mitte des Septum und ist rechterseits von dem schmalen Streifen der Musculatur der Vorhöfe durch einen ziemlich dicken Zug eines straffen Bindegewebes, welcher zur Basis der mittleren Klappe der Tricuspidalis sich hinzieht, abgetrennt. Etwas nach


Abbildung 3.



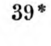
a = Septum interventriculare (musculöser Theil). b = Endocard des linken Teils (Septi). c = Uebergangsbündel; seine Unterbrechung unten.

unten von der Dreieckbasis, näher seinem linken Winkel, ist ein grosser Zweig der Coronararterien mit dicken sklerosirten Wänden zu sehen; dieser Zweig ist mit einem straffen Bindegewebe umgeben, welches von dem Annulus fibrosus (s. Septum atrioventriculare), in dessen Mitte das Bündel liegt, abgeht. Eine bogenförmige Ausbuchtung, die sich an der linken Oberfläche des Septum ausgebildet hat, ist vielleicht als Folgezustand der Gewebswucherung um diese Arterie oder als Folge der Muskelhypertrophie des Septum interventriculare zu betrachten.

In der Schale No. 14 dasselbe Bild. Die Ausbuchtung auf der linken Oberfläche des Septums ist noch etwas grösser.

In der Schale No. 15 steigt der rechte Winkel des Dreiecks etwas tiefer herunter und wird spitzer, als ob er in ein Bündel in der Richtung zum rechten Endocardium übergehe, wird aber bald durch das unter dem Endocardium gewucherte Bindegewebe unterbrochen und verschmilzt gänzlich mit dem letzten.

Bei weiterer Untersuchung konnte man einzelne Muskelfasern sehen, die durch dieses pathologisch gewucherte Gewebe in der Richtung zum rechten Endocardium ziehen; diese Muskelfasern kann man als Fortsetzung der Bündelfasern des rechten

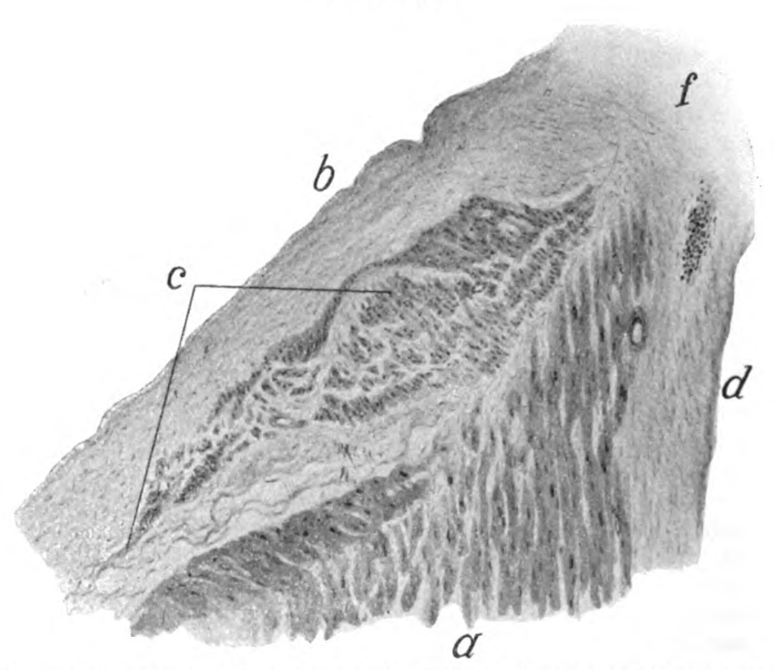




Schenkels betrachten. Ob diese Fasern in der That dem rechten Schenkel des Bündels, welcher durch Bindegewebe comprimirt ist, angehören oder als atrophirte Fasern der Interventricularmuskulatur angesehen werden sollen, ist kaum möglich zu beantworten, denn die Fasern sind verdünnt und haben somit ihre charakteristische Structur verloren.

Schale No. 16: Der rechte Winkel des Dreiecks erscheint etwas abgerundet und das Bündel selbst hat im Querschnitt die Form eines Ovals, oder richtiger, einer nicht ganz symmetrischen Linse. Der obere Pol der Linse ist zum Vorhof gerichtet und der untere, spitzere, ist zwischen Septummuskulatur und Endocardium eingedrungen. Die linsenförmige Figur liegt etwas schräg, der untere Pol nach unten und links, der obere nach oben und rechts (s. Abbildung 3). Die obere linke convexe Seite liegt dem Sehnengewebe dicht an, die untere rechte ist von dem Sehnengewebe durch eine mässig dicke Schicht eines lockeren, an Lymphspalten reichen Bindegewebes abgetrennt.

Abbildung 4.



a = Pars musculosa (Septum interventriculare). b = Verdicktes Endocard des linken Septum. c = Uebergangsbündel mit seiner Unterbrechung unten im Anfange des linken Schenkels. d = Verdicktes Endocard des rechten Theils (Septi). f = Pars membranacea (Septi).

Schale No. 17: Das Bündel hat sich links und unten verschoben; die Linsenform ist noch besser ausgeprägt; die linke Seite liegt dicht an dem verdickten Endocardium, die rechte durch die Schicht eines lockeren, ebenfalls an Lymphspalten reichen Bindegewebes von der Septummusculatur abgetrennt. Aus dem unteren Winkel gehen dünne geschlängelte Muskelfasern in Form eines schmalen Streifens ab; der letztere aber verliert sich bald in dem straffen pathologisch gewucherten Bindegewebe.

Schale No. 18: Das Bündel rückt noch tiefer herunter und ist von der Septummuskulatur nur durch einen schmalen bindegewebigen Streifen abgetrennt. Von dem unteren Pol geht ein schmaler Streifen, aus dünnen, geschlängelten Muskelfasern bestehend, ab und zieht sich eine Strecke lang zwischen Septummuskulatur nnd ver-

dicktem Endocardium hin; er steigt etwas tiefer als in den übrigen Schnitten nach unten. Bald aber verliert er sich in die Masse des straffen Bindegewebes. Einzelne Fasern gehen durch dieses Bindegewebe weiter und gelangen unter dem Endocardium ins Verzweigungsgebiet des linken Schenkels. Da aber das Endocardium hier beträchtlich verdickt ist, so fehlt die charakteristische Vertheilung des Bündels in der Membrana propria. Zweifellos hat die Membrana propria des Bündels an diesem Entzündungsprocess directen Antheil genommen, so dass anstatt des normalen Bildes, welches wir nach Tawara's und Moenkeberg's Untersuchungen kennen, bloss Bindegewebe zu sehen ist, in welchem einzelne Muskelfasern oder kleinere Gruppen der letzteren eingelagert sind. Die Fasern sind comprimirt, verdünnt und atrophisch, so dass die Frage, ob sie dem Kent-His'schen Bündel oder der Septummusculatur angehören, unmöglich zu entscheiden ist; nur von einzelnen Muskelfasern oder -Gruppen darf man bestimmter sagen, dass sie den Fasern des linken Schenkels verwandt sind, denn sie haben eine fast normale Dicke, schwach ausgeprägte Querstreifung und ihre Kerne sind in einem homogenen fibrillenfreien Centrum eingelagert (sogenannte Purkinje'sche Fasern). Die letztgenannten Fasern sind aber nur spärlich vorhanden.

Schale No. 19 und No. 20: Die linsenförmige Figur wird dünner und rückt noch etwas mehr nach unten; sie ist in mehrere kleine ungleiche Theile durch Streifen eines straffen Bindegewebes getrennt. Die kleinsten Theile, welche durch die dicken Bindegewebsschichten getrennt sind, liegen im unteren Linsenpol, von wo einzelne, ziemlich feine, geschlängelte Muskelfasern in der Richtung nach unten herausgehen; sie werden bald unterbrochen, indem sie sich in dem straffen subendocardialen Bindegewebe, das in das Endocardium übergeht, verlieren (siehe Abbildung 4). Von dieser dicken Endocardiumschichte gehen breite Bindegewebsstreifen in das Septum hinein, wodurch die Musculatur des Septums in einzelne Partien getheilt wird.

Schale No. 21: Das Bündel gewinnt durch die Abrundung des oberen und besonders des unteren Pols mehr die Form eines unregelmässigen Ovals; rechts von der Septummusculatur ist es durch eine dünne Schicht eines an Lymphspalten reichen Bindegewebes abgetrennt. Seine weitere Fortsetzung in die subendocardiale Schicht ist nicht zu verfolgen. Das linke Endocardium ist ebenso, wie auch in den früheren Schnitten, verdickt, aber in seiner Masse ist eine grosse Zahl einzelner und in kleinen Gruppen geordneter Muskelfasern zu sehen; auch hier konnte man sicht nicht überzeugen, ob diese Fasern dem Kent-His'schen Bündel angehören, denn auch die anliegende Schicht der Septummusculatur ist zweifellos von demselben fibrösen productiven Process betroffen. In den weiteren Schnitten wird das Bündel (d. h. sein linker Schenkel) allmählich kleiner und dünner, doch ist es auch in der letzten (No. 24) Schale noch immer gut ausgebildet. Irgend welchen Zusammenhang zwischen diesem Theil (dem oberen) des Schenkels und dem darunter liegenden Theil der „subendocardialen Verzweigungen“ konnte man nicht feststellen.

Die genaue mikroskopische Untersuchung des Falles ergab also, dass es sich hier um eine Zerstörung des linken Schenkels handelte, die infolge der entzündlichen Bindegewebswucherung des Herzseptum entstanden ist. Zerstört sind hauptsächlich die subendocardialen Verzweigungen des linken Schenkels. Was den rechten Schenkel anbetrifft, so ist es nicht möglich, von ihm etwas Bestimmtes zu sagen: wir konnten ihn nicht finden und dürfen nur die Vermuthung aussprechen, dass auch dieser Schenkel total zerstört ist, wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, dass wir die Reste dieses Schenkels in den Schnitten aus der Schale No. 15 gesehen haben. Beweisen können wir das aber nicht, da bekanntlich die Richtung des Hauptzuges und seiner Schenkel in verschiedenen Fällen vielen individuellen Abweichungen unterworfen ist.

Der beschriebene Fall hat die Besonderheit, dass die anatomischen Veränderungen, alle von demselben Charakter, nicht nur im Kent-His'schen Bündel, sondern auch in der Kammermusculatur localisirt sind. Dank solcher doppelter Localisation des Processes erklärt sich auch der Charakter der Erkrankung unseres Patienten: einerseits Bradysystolie und epileptiforme Anfälle; andererseits Oedeme der unteren Extremitäten und Transsudate in Pleura- und Peritonealhöhlen, d. h. Erscheinungen der Herzmuskelinsufficienz.

Von Interesse ist auch die Thatsache, dass wir, trotz der vollständigen Zerstörung des Uebergangsbündels, nicht eine vollständige Kammerautomatie beobachten konnten, bei welcher der Kammerrhythmus sich um den Vorhofsrhythmus gar nicht kümmert, sondern nur eine Ueberleitungsstörung, wobei eine Kammersystole jeder dritten Vorhofssystole rhythmisch folgte. Es musste also die Regulirung des Kammerrhythmus, obgleich verlangsamt, von oben kommen, und da die Muskelfasern zerstört waren, so scheint es ganz berechtigt vorauszusetzen, dass die Leitung durch nicht zerstörte Nervenfasern läuft.

Der Kranke war Luetiker. Es scheint ganz berechtigt, den Zusammenhang der anatomischen Veränderungen mit Syphilis anzunehmen. Wäre vielleicht die specifische Therapie früher angefangen worden, so hätte sich auch der Symptomencomplex zurückbilden können, wie es in manchen Fällen beschrieben ist.



LXV.

Aus der IIIB-Abtheilung für innere Krankheiten des Kindlein-Jesu-Hospitals zu Warschau (Vorstand: Priv.-Doc. Dr. W. Janowski).

Ueber Bradycardia extrasystolica.

Ein Beitrag zur Lehre von der Verlangsamung des Pulses.

Von

Dr. F. Kino.

(Hierzu Tafel XXII.)

In der Lehre von der Unregelmässigkeit des Pulses spielt gegenwärtig die Gruppe der Extrasystolen die wichtigste Rolle. Es sind dies die häufigsten Störungen des Pulsrhythmus, die, dank einer ganzen Reihe experimenteller Untersuchungen, sehr gründlich theoretisch bearbeitet wurden und auch klinisch in ihren typischen Formen sehr leicht erkannt werden können. Man teilt die Extrasystolen nach dem Orte ihrer Entstehung in Sinusextrasystolen, auriculäre, ventriculäre und Grenzextrasystolen. Ausser den gewöhnlichen ventriculären Extrasystolen unterscheiden wir noch die retrograden und interpolirten Kammerextrasystolen. Es ist nicht schwer mit Hilfe der combinirten Pulsregistrirung jede dieser Formen genau festzustellen, der klinische Werth aber dieser Bestimmung ist sehr zweifelhaft. Die Feststellung des Entstehungsortes einer Extrasystole giebt noch keine genaue Vorstellung über ihre Pathogenese, und ohne diese haben wir doch keinen Hinweis zur Aufklärung des Grundleidens, welches die Extrasystolen hervorgerufen hatte und somit keine Möglichkeit einer sicheren Prognosestellung und Anwendung rationeller Therapie. Nothgedrungen müssen wir aber an dieser auf graphischer Grundlage stehenden Eintheilung festhalten und factisches Material sammeln, besonders derjenigen klinischen Formen, in denen die Extrasystolen sozusagen verdeckt verlaufen, indem sie eine ganz andere Rhythmusstörung vortäuschen.

Die Bradysphygmie oder falsche Bradycardie gehört zu den häufigen Störungen hauptsächlich bei Digitalisvergiftung, indem Kammerextrasystolen entstehen, die nicht ganz kräftig sind, um die Semilunarklappen zu öffnen, aber ausreichend zur Erzeugung einer refractären Phase, so dass der nächste vom Vorhof kommende Herzschlag nicht aufgenommen wird. Diese frustranen Contractionen könnte man auch incomplette Extrasystolen nennen im Gegensatz zu normalen completten, die auch in der Pulscurve sich kundgeben. Derartige incomplette Extrasystolen



treten jedoch auf dem Cardiogramm nicht weniger deutlich auf als die completten, und ausserdem werden sie charakterisirt durch einen accessorischen dritten Ton, der allein an sich einen gegebenen Fall von Bradysphygmie genügend aufklären kann.

In dem neuesten Werke über Arhythmie behauptet Vaquez mit aller Entschiedenheit: „Il est pourtant un cas où l'on est en droit de faire un diagnostic négatif et d'affirmer qu'il ne s'agit pas, à coup sûr, d'extrasystoles auriculaires: c'est celui où l'on a affaire à une fausse bradycardie. Celle-la ne peut être que d'origine ventriculaire". Wie sich aus dem Folgenden herausstellen wird, ist die Behauptung Vaquez' nicht ganz genau, weil ausser der falschen Bradycardie noch eine andere Form von Bradycardie vorkommen kann, die ebenfalls keine vera ist und dabei auriculären Ursprungs.

Es ist bekannt, dass bei auriculären Extrasystolen die Ueberleitungszeit auf die Kammer viel länger dauert als bei normalen Vorhofscontractionen. Die Erklärung dieser Erscheinung ist sehr einfach: Bei früh auftretenden Extrasystolen ist das His'sche Bündel nicht genügend ausgeruht, um den Reiz mit der üblichen Schnelligkeit fortzuleiten. Auf der Fig. 1 z. B., die einen Fall von Vorhofextrasystolen illustrirt, dauerte die Ueberleitung einer normalen Vorhofscontraction auf die Kammer durchschnittlich 0,08 Secunden, während eine Extracontraktion durchschnittlich 0,25 Secunden brauchte, um denselben Weg zu passiren. Wir haben also in einem Fall, der klinisch keine bedeutende Myocardveränderung äusserte, eine ziemlich starke Leitungsstörung der auriculären Extrasystolen. Wäre es nicht richtig, schon a priori anzunehmen, dass in Fällen von schwererer Affection des Herzmuskels diese Leitungsverlangsamung bis zur Blockirung sich verstärken kann? Und in der That, bei einem anderen 49jährigen Kranken mit Oedemen, Anfällen von cardialem Asthma, bedeutender Erweiterung der Aorta, Insufficienz der Aortenklappen, Arteriosklerose und Hypertrophie des ganzen Herzens beobachtete ich zuweilen Pulsintermissionen oder längere Phasen von Bradycardie, die allmählich in einen frequenten Puls sich umwandelte, der in keinem arithmetischen Verhältniss zur Bradycardie stand. Eine polygraphische Aufnahme des Beginns der bradycardischen Phase hat offenbar die Sache geklärt. Auf der Fig. 2 sehen wir 3 Paare von Bigemie, nach denen man auf derselben Curve eine länger dauernde Bradycardie feststellen konnte. Die kurzen Pulswellen dauern 0,74 Sekunden, die langen fast durchweg 120 Sekunden und dabei gerade so lange wie die folgenden bradysphygmischen Wellen. Die zeitlichen Verhältnisse des Cardiogramms entsprechen vollkommen denjenigen des Sphygmogramms. Man kann hierbei nicht annehmen, dass der zweite der bigemischen Pulsschläge eine Kammerextrasystole darstellt und zwar aus folgenden Gründen: 1. die Extrasystolen treten hier zu spät auf, 2. die Dauer der normalen Welle müsste die Hälfte der bigemischen ausmachen, d. h. $\frac{74 + 120}{2} = 97$, aber nie 120, 3. aus der Form des Phlebogramms, die keine Aehnlichkeit mit der charakteristischen Venenpulscurve der ventriculären Extrasystolen hat. Vielleicht könnte man annehmen, dass nach zwei



normalen Pulsschlägen eine incomplette Kammerextrasystole auftritt, die so schwach ist, dass sie sich selbst auf dem Cardiogramm durch eine Erhebung nicht äussert, oder aber dass nur derjenige Teil der Herzmuskelfasern sich contrahirt, die das Blut herauswerfen, aber nicht diejenigen, die die Lage des Herzens verändern, wie es Hering ausführlich auseinandergesetzt hat? In solchem Falle würden wir einen accessorischen Herzton haben, der dabei durch seine Intensität charakterisirt ist, zweitens müsste die lange Welle das Zweifache der kurzen ausmachen, d. h. $0{,}74 \times 2 = 1{,}48$, aber nicht 1,20, drittens würde die Venenpulscurve keine Störungen in der gegenseitigen Entfernung der Vorhofszacken aufweisen, was für die Kammerextrasystolen notwendig ist. Es bleibt nur eine Erklärung für die vorliegende Erscheinung, nämlich die Annahme, dass es sich um auriculäre Extrasystolen handelt, deren Fortpflanzung an der atrioventriculären Grenze gehemmt wird.

Betrachten wir das Phlebogramm. Vor der ersten der bigemischen Herzcontractionen erhebt sich die Zacke a der normalen Vorhofssystole, ihr folgt die Zacke c zwischen dem Spitzenstoss und dem Beginn der Pulswelle mit der aufsitzenden Zacke a der zweiten Vorhofscontraction, die die zweite Herzcontraction mit dem Zahn c hervorgerufen hatte. Die Entfernung zwischen a und c der ersten Gruppe beträgt durchschnittlich 0,17 Secunden, der zweiten Gruppe ungefähr 0,26 Secunden. Auf diese Differenz werden wir noch zurückkommen. Nach der zweiten c-Zacke tritt an der Stelle der üblichen v-Zacke eine stark ausgeprägte Erhöhung a E, der weder auf dem Cardiogramm noch dem Sphygmogramm etwas entspricht. Es ist also eine Vorhofcontraction, die blockirt wurde. Es muss noch entschieden werden, ob diese Contraction eine normale oder eine Extracontraction ist. Wenn wir mit einer Blockirung einer normalen Contraction zu tun hätten, müssten die Entfernungen zwischen den Zacken a gleich sein, auf unserer Curve aber machen die Entfernungen zwischen a und a durchschnittlich 0,66 Secunden aus, zwischen a und a E im Durchschnitt 0,60 Secunden. Diese Differenz wäre viel bedeutender, wenn nicht der Umstand, dass wir für den Anfang der a-Zacke den scheinbar tiefsten Punkt der Vertiefung zwischen v und a angesprochen hatten, welche aber als ein Bogenabschnitt die Wahl eines sicheren Punktes erschwert. Aus demselben Grund verliert die oben erwähnte Differenz zwischen den ersten und zweiten ac-Paaren an absolutem Werth. Aber auch ohne Berücksichtigung dieses Fehlers haben wir eine Differenz in der Entfernung. Der sicherste Beweis jedoch, dass es sich hier nicht um Blockirung normaler Vorhofscontractionen handelt, besteht in dem Verhältniss der langen Pulswelle zur kurzen. Im Falle des einfachen Blockes müsste die Länge der langen Welle das Zweifache der kurzen ausmachen, d. h. 1,48 statt 1,20 Secunden. Wir haben also zwei Argumente, die dieser Annahme widersprechen, während dieselben Thatsachen aber eine andere Möglichkeit zulassen. Bei Blockirung einer auriculären Extrasystole, also einer verfrühten Contraction, entspricht das Fehlen einer vollkommenen compensatorischen Pause der bekannten Regel, dass bei Vorhofsextrasystolen für gewöhnlich keine vollkommene Compensation zu Stande kommt, der Umstand aber, dass in diesem Falle



derartige Extrasystolen blockirt wurden, ändert offenbar nichts an dem citirten Gesetz von der compensatorischen Pause.

Wir müssen noch die Frage beantworten, warum die obigen Extrasystolen anfallsweise auftraten und warum nur sie und nicht die normalen Vorhofscontractionen auf ein Hinderniss in der Leitung gestossen sind. Die klinischen Symptome unseres Kranken lassen eine Erweiterung des ganzen Herzens, somit auch des rechten Vorhofs, erkennen, wobei auch zweifellos Veränderungen des Myocards vorliegen. Es sind dies genügende Gründe für die Steigerung der Reizbarkeit des Herzmuskels, die sich in dem Auftreten einer Reihe von Extrasystolen zur Zeit der Decompensation des Herzens äusserte, bei der es ja leicht, wie wir wissen, zu plötzlichen Verschiebungen in der Blutverteilung kommt.

Die Blockirung derartiger Extrasystolen kann noch leichter erklärt werden. Wie ich es schon oben erwähnte, und wie es aus der Fig. 1 zu ersehen ist, wandern die Vorhofsextrasystolen durch das His'sche Bündel viel länger als die normalen Contractionen. Ungenügende Erholung des Leiters ist ausreichend zur Erklärung dieser Erscheinung. Wenn wir in Betracht ziehen, dass in unserem Falle es sich um einen stark veränderten Herzmuskel handelt, ist doch die Annahme berechtigt, dass die Ermüdung des Leiters viel leichter auftritt und sich bis zur Blockirung der Extrasystole steigern kann. Es ist dies nur eine Verstärkung der bei Extrasystolen stets beobachteten Erscheinung.

Der klinische Werth dieser Störung beruht darauf, dass man sie von der durch Kammerextrasystolen hervorgerufenen Bradysphygmie, vor Allem aber von der wahren Bradycardie, hervorgerufen durch Blockirung normaler Vorhofscontractionen, unterscheiden muss. Wenn wir auch in diesen beiden Fällen mit einer Störung der Leitungsfähigkeit des Herzmuskels (Dromotropismus) zu thun haben, so ist doch die Prognose bei Blockirung von Extrasystolen anders als bei Hemmung normaler Vorhofscontractionen.

Im Gegensatz zu den eben erwähnten Störungen der extrasystolischen Bradysphygmie und der wahren Bradycardie ist die extrasystolische Bradycardie eine combinirte Erscheinung, beruhend auf einer gleichzeitigen Störung des Bathmo- und Dromotropismus des Herzmuskels und nimmt in der Lehre über die Verlangsamung des Pulses die Mitte zwischen Bradycardia vera und Bradysphygmia extrasystolica ein.

Literatur.

1) E. Hering, Ergebnisse experimenteller und klinischer Untersuchungen über den Vorhofvenenpuls bei Extrasystolen. Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie. 1905. H. 1. S. 26. — Derselbe, Die Ueberleitungsstörungen des Säugethierherzens. Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie. 1905. Bd. 2. S. 75.
2) A. Hoffmann, Functionelle Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefässe. Wiesbaden 1911.
3) W. Janowski, Die functionelle Herzdiagnostik. Berlin 1910.
4) J. Mackenzie, Die Lehre vom Puls. Frankfurt a. M. 1904. — Derselbe, Lehrbuch der Herzkrankheiten. Berlin 1910.
5) K. F. Wenckebach, Die Arhythmie . . . Leipzig 1903.
6) H. Vaquez, Les Arhythmies. Paris 1911.

XLVI.

Tachogramm, Pulsvolumen und Schlagvolumen.

Von

Dr. med. und phil. **Th. Christen** (Bern),
Privatdocent.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Bis in die neuste Zeit werden immer wieder Versuche gemacht, aus dem Tachogramm Anhaltspunkte zur Beurtheilung des Pulsvolumens oder sogar des Schlagvolumens zu gewinnen. Alle diesbezüglichen Argumentationen enthalten aber einen logischen Fehler, dessen Klarstellung den unwiderleglichen Beweis erbringt, dass das Tachogramm seiner Natur nach keinen Aufschluss über das Pulsvolumen und daher noch weniger über das Schlagvolumen geben kann. Zur exacten Feststellung dieser wichtigen Thatsache ist es daher nöthig, dass die entsprechenden Gedankenreihen in streng mathematischer Form lückenlos aufgestellt werden. Wir müssen daher vorerst alle in Rede stehenden Begriffe unzweideutig definiren.

1. Das Schlagvolumen. Das Herz ist ein periodisch arbeitender Motor. Wir bezeichnen seine Periode mit T. Die während einer solchen Periode von diesem Motor geleistete Arbeit besteht darin, dass ein Blutvolumen, V, entgegen einem Drucke, P, (dem in der Aorta herrschenden „Blutdruck") ausgetrieben wird und eine bestimmte lineare Geschwindigkeit erhält.

Zur Klärung der Ideen sei mir hier eine kleine Abschweifung gestattet, welche mir mit Bezug auf Veröffentlichungen aus neuester Zeit unentbehrlich scheint.

Der linke Ventrikel leistet die Arbeit A. Das Austreiben des Blutes entgegen dem Drucke P erfordert die Energiemenge

$$A_1 = \int_0^V P \,.\, dV \qquad (1)$$

Ausserdem erhält das Blut eine lineare Geschwindigkeit, s, welche bei einer Massendichtigkeit δ eine fernere Energieausgabe erfordert von der Grösse

$$A_2 = {}^1/_2\, \delta \cdot V \cdot s^2. \qquad (2)$$

Die vom linken Ventrikel gelieferte mechanische Energie wird also nach der folgenden Gleichung transformirt:

$$A = A_1 + A_2. \qquad (3)$$

Dabei ist daran zu erinnern, dass der zweite Summand nicht einmal 1 pCt. des ersten ausmacht, so dass man ihn bei den meisten Ueberlegungen ruhig vernachlässigen kann.



Hierbei ist darauf zu achten, dass der erste Summand rein elastische Arbeit darstellt. Sein Werth bleibt derselbe, ob das Herz Schwefeläther oder Quecksilber auszutreiben hätte. Einzig der zweite Summand würde bei Quecksilber wesentlich grösser werden, so dass er nicht mehr mit der gleichen Berechtigung vernachlässigt werden könnte, wie unter physiologischen Verhältnissen. Dies nur zur Erklärung der Forderung, dass alle Arbeitsgleichungen für die Energieausgabe des linken Ventrikels die Dichtigkeit des Blutes nicht als Factor enthalten dürfen. Tritt derselbe unter irgend welchen Entwickelungen dennoch an dieser Stelle auf, so ist immer dessen reciproker Werth in einem anderen Factor versteckt. Durchaus nicht empfehlenswerth ist also die übliche Fassung des Arbeitssatzes, welche besagt, die vom linken Ventrikel geleistete Arbeit sei gleich der Arbeit, die nöthig sei, um das Gewicht des Schlagvolumens auf die Höhe des Blutdruckes zu heben; denn es muss dabei stets die Erklärung beigegeben werden, dass unter Blutdruck die Höhe einer Blutsäule verstanden sei, wobei sich dann beim Durchrechnen das specifische Gewicht stets wieder weghebt. Wozu also dasselbe einführen? Es dient gewiss nur zur Begriffsverwirrung.

2. Das Pulsvolumen. Ein jeder Körpertheil wird während einer Pulsperiode, T, von einer Blutmenge durchflossen, deren Volumen wir mit v bezeichnen und „Pulsvolumen“ nennen. Kennt man das Verhältniss zwischen V und v, oder kann man dasselbe wenigstens annähernd als constant voraussetzen, so sind Schlüsse aus der Grösse des Pulsvolumens auf die Grösse des Schlagvolumens gerechtfertigt. Arbeiten wir mit einem Tachographen, so müssen wir als Pulsvolumen dasjenige Blutvolumen verstehen, welches während einer Pulsperiode, T, durch die Arterien unter den Tachographen tritt. Stellen wir aber schon gleich hier fest, dass bei allen regelmässigen Pulsen das gleiche Volumen auch während einer Pulsperiode durch die Venen unter dem Tachographen wegfliesst, so dass am Anfang und am Ende einer Pulsperiode gleich viel Blut sich unter dem Tachographen befindet.

3. Der Tachograph registrirt die lineare Geschwindigkeit, womit ein Gasgemisch durch eine Oeffnung ausströmt. Daher der Name, denn „tachys“ heisst geschwind. Das Tachogramm ist eine Curve, deren Abscissen der Zeit und deren Ordinaten der linearen Geschwindigkeit des strömenden Gases proportional sind. Auf die Frage, ob wirklich strenge Porportionalität bestehe, trete ich nicht ein. Sie ist für uns nebensächlich, da wir nur einen negativen Beweis zu führen haben. Ergiebt sich der negative Beweis als exact bei Bestehen einer Proportionalität, so gilt er erst recht, wenn diese nicht besteht.

Da nun das Ausströmen des Gases durch eine Oeffnung von unveränderlichem Querschnitt geschieht, so ist die Ordinate des Tachogrammes nicht nur der Ausströmungsgeschwindigkeit, sondern auch dem Erguss der Strömung proportional, denn der Erguss ist gleich dem Product aus der linearen Geschwindigkeit und dem Querschnitt. Da man ferner annehmen darf, es werde aus dem Tachographen in jedem Augenblicke gerade so viel Luft ausgetrieben, als die Volumzunahme des eingeschlossenen Gliedes beträgt, so ist der Erguss des Gasstromes gleich der Differenz zwischen dem arteriellen und dem venösen Erguss. Daraus geht hervor, dass die Ordinate des Tachogrammes dieser Ergussdifferenz proportional ist.



Um dieses Ergebniss in exacter Form festzulegen, bezeichnen wir den arteriellen Erguss mit

$$\frac{dv}{dt}$$

und den venösen Erguss mit

$$\frac{dw}{dt}$$

und die Reductionsconstante der Ordinaten auf Ergüsse mit α, dann muss gelten:

$$\frac{dv}{dt} - \frac{dw}{dt} = \alpha \cdot y \tag{4}$$

Nun müssen wir aber vorerst wissen, von welcher Höhe an die Ordinaten, y, gemessen werden sollen. Wir erinnern uns aber der Fest-

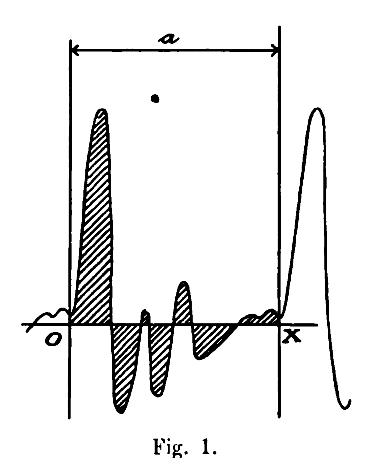


Fig. 1.

stellung, dass in jeder Pulsperiode durch die Venen ebenso viel Blut abfliesst, als durch die Arterien zufliesst. Die Differenz der Ergüsse ist also bald positiv, bald negativ. Die Gesammtheit der Volumzunahmen während einer Pulsperiode muss aber gleich der Gesammtheit der Volumabnahmen während einer Pulsperiode sein. Das heisst, ins Geometrische übersetzt, die Abscissenaxe schneidet das Tachogramm so, dass die Summe aller über derselben gelegenen Flächenstücke gleich ist der Summe aller unter derselben gelegenen Flächenstücke. Hierzu vergl. Fig. 1.

Um dieses Ergebniss zu festigen, wollen wir dasselbe noch auf einem anderen Wege ableiten. Die während einer Pulsperiode durch die Arterien unter dem Tachographen einströmende Blutmenge ist gleich dem Pulsvolumen, d. h.

$$\int_0^T \left(\frac{dv}{dt}\right) \cdot dt = v \tag{5}$$

Ebenso ist die während einer Pulsperiode durch die Venen unter dem Tachographen wegfliessende Blutmenge gleich dem Pulsvolumen, d. h.

$$\int_0^T \left(\frac{dw}{dt}\right) \cdot dt = v \tag{6}$$

Multiplicirt man nun beide Seiten der Gleichung (1) mit dt und integrirt von $t = o$ bis $t = T$, so kommt mit Rücksicht auf die Gleichungen (5) und (6)

$$\alpha \cdot \int_0^T y \cdot dt = o \tag{7}$$

Erinnert man sich endlich, dass die Abscisse, x, der Zeit, t, proportional ist, so muss, wenn man mit a die Breite des Tachogrammes bezeichnet, auch gelten

$$\int_0^a y \cdot dx = o \tag{8}$$

d. h. die Tachogrammfläche muss gleich Null sein. Dies ist der Fall, wenn ihre unter der Abscissenaxe gelegenen Theile denselben Flächenbetrag ergeben, wie die über derselben gelegenen, quod erat demonstrandum.

Etwas ganz anderes ist die Frage, wohin man das Niveau zu verlegen hätte, von welchem aus gemessen die Ordinaten des Tachogrammes nicht der Differenz (1), sondern dem arteriellen Ergusse proportional wären. An dieser Stelle beginnt nun der Circulus vitiosus.

Wäre das Pulsvolumen bekannt, so könnte man den venösen Erguss berechnen unter der Voraussetzung, dass derselbe constant sei.

Wäre der venöse Erguss bekannt, so könnte man daraus das Pulsvolumen berechnen.

Da wir aber in unserem Experimente zwei Unbekannte haben, für deren Zusammenhang wir nur eine einzige Gleichung besitzen, und da wir wissen, dass man aus einer einzigen Gleichung nie zwei Unbekannte berechnen kann, so wäre die ganze Frage eigentlich bereits in negativem Sinne entschieden. Immerhin mag es gut sein, noch etwas näher darauf einzugehen und dieselbe auch geometrisch zu illustriren.

Der constante Venenstrom fördert in der Zeit T das Volumen v. Es gilt daher

$$\frac{dw}{dt} = \frac{v}{T} \tag{9}$$

und unsere Gleichung (1) geht damit über in

$$\frac{dv}{dt} = \alpha \cdot \left(y - \frac{v}{\alpha \cdot T}\right) \tag{10}$$

Wäre uns das Pulsvolumen, v, bekannt, so könnten wir jetzt in unserem Tachogramm von der (aus Bedingung (8) bestimmten) Abscissenaxe aus die Strecke $\frac{v}{\alpha \cdot T}$ senkrecht nach unten abtragen, und wüssten dann, dass das Tachogramm, von diesem tieferen Niveau gemessen, den arteriellen Zufluss registrirt, entsprechend Gleichung (10). Hierzu vergl.



Fig. 2. Das Pulsvolumen wäre dann proportional der schraffirten Fläche, welche man durch Integration der Gleichung (10) oder aus der Figur mit Hülfe des Planimeters bestimmen könnte. Da aber das Tachogramm durch die Abscissenaxe, OX, in zwei flächengleiche Theile zerlegt wird, so ist diese Integration ganz unnöthig, indem das gesuchte Integral einfach gleich dem Rechtecke OXX*O* ist.

Nun kann man aber weder das Integral berechnen, noch die Planimetrie ausführen, noch das Rechteck ausmessen, weil man das Pulsvolumen nicht kennt und deshalb die Niveaudifferenz OO* weder berechnet noch construirt werden kann.

Um keinen Zweifel übrig zu lassen, wollen wir neben dem geometrischen noch den analytischen Weg beschreiten. Der arterielle Erguss

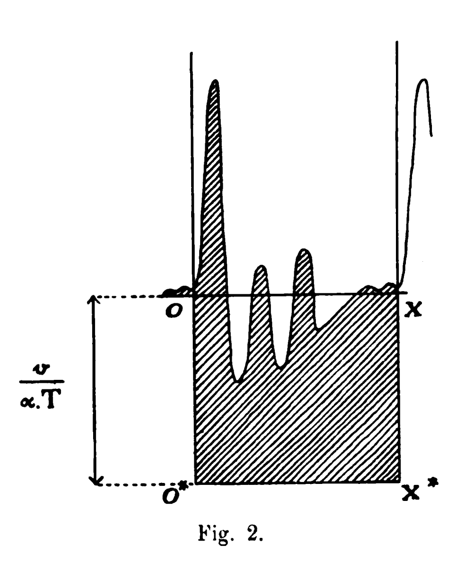


Fig. 2.

ist eine periodische Function der Zeit. Wir können ihn also durch eine Fourrier'sche Reihe darstellen.

$$\frac{dv}{dt} = A_0 + \sum_{h=0}^{\infty} \left(A_h \cdot \cos \frac{2\pi t}{T} + B_h \cdot \sin \frac{2\pi t}{T}\right) \tag{11}$$

Wenn wir uns die Mühe nehmen, diese Function so genau wie möglich zu bestimmen, so können wir aus dem Tachogramm — immer unter Voraussetzung eines constanten Venenstromes — beliebig viele von den Constanten A_h und B_h berechnen. Einzig die Constante A_0 bleibt der Rechnung unzugänglich. Multipliciren wir jetzt die Gleichung (11) mit dt und integriren von o bis T, so wird das ganze Summenglied gleich Null und es bleibt:

$$v = \int_0^T \left(\frac{dv}{dt}\right) \cdot = A_0 \, . \, T \tag{12}$$

Wir ersehen aus dieser Gleichung, dass gerade das einzige Glied der Fourrier'schen Reihe, für dessen Bestimmung uns das Tachogramm

keinen Anhaltspunkt giebt, mit dem Pulsvolumen in Beziehung steht, während alle anderen Glieder aus der Rechnung fortfallen.

Aus alle dem geht zur Evidenz hervor, dass die Integration des Tachogrammes keine Beziehung zum Pulsvolumen liefern kann. Denn das Flächenintegral des Tachogrammes, auf dessen eigene Axe bezogen, ist stets gleich Null. Dasjenige Niveau aber, von welchem aus gemessen das Integral des Tachogrammes dem Pulsvolumen proportional wäre, kennt man nicht. Um dasselbige zu finden, müsste man das Pulsvolumen kennen, und dieses ist es ja, welches wir gerade erst suchen wollen.

Aus diesem Circulus vitiosus hilft kein Sophismus, so geschickt ein solcher auch versteckt sein mag. Um ihn zu vermeiden, giebt es aber keinen anderen Weg, als dass man die unerbittliche Forderung stellt, dass alle auf solche Fragen bezüglichen Gedankenreihen auf streng definirten Begriffen aufgebaut und der Sicherheit halber auch in die mathematische Zeichensprache übersetzt werden.

Auf einen Punkt muss ich aber zum Schluss noch hinweisen: man macht die Sache dadurch nicht klarer, dass man an Stelle der Ergüsse die linearen Geschwindigkeiten des Blutstromes setzt. Um dies thun zu dürfen, muss man schon die weitere einschränkende Vorausetzung machen, dass nur eine einzige Arterie unter den Tonographen führt und dass deren Querschnitt unveränderlich sei. Es mag ja sein, dass diese Voraussetzung innerhalb der erlaubten Fehlergrenzen zulässig ist. Aber sie complicirt den Gedankengang unnöthig und dient nur dazu, Gedankenfehler zu verdecken. Man erreicht allerdings damit den Vortheil, dass man nun das Wort „Tachograph“ auch auf die lineare Geschwindigkeit des arteriellen Blutstromes beziehen darf, aber immerhin nur mit allergrösster Vorsicht. Man darf nicht einmal sagen, die Ordinate des Tachogrammes sei der Geschwindigkeitsdifferenz zwischen Arterie und Vene porportional, denn die Querschnitte beider Bahnen sind beträchtlich verschieden. Wir müssen dann zur Veranschaulichung eine einzige Arterie vom Querschnitt q und eine einzige Vene vom Querschnitt q* annehmen. Dann gilt für die Arteriengeschwindigkeit, a, und die Venengeschwindigkeit, b, folgende, aus Gleichung (1) abgeleitete Beziehung:

$$q \cdot a - q^* \cdot b = \alpha \cdot y \tag{13}$$

Man sieht hieraus, dass die Einführung der linearen Geschwindigkeiten den Gedankengang nur complicirt.

Schlusssätze.

1. Die Ordinate des Tachogrammes steht in keiner einfachen Beziehung zu der linearen Geschwindigkeit des arteriellen Blutstromes. Misst man sie von ihrer richtigen Abscissenaxe aus, so ist sie der Differenz zwischen Arterienerguss und Venenerguss proportional, soweit überhaupt Proportionalität vorliegt.

2. Die Abscissenaxe des Tachogrammes ist so einzuzeichnen, dass das Tachogramm in zwei flächengleiche Hälften zerlegt wird (Fig. 1). Dies geschieht mit dem Planimeter.

3. Setzt man den Venenstrom als constant voraus, so giebt es in jedem Tachogramm ein unterhalb der Abscissenaxe gelegenes Niveau, von dem aus gemessen die Ordinaten des Tachogrammes den arteriellen Ergüssen entsprechen. Die Distanz dieses Niveaus von der Abscissenaxe ist unbekannt. Man könnte sie aus dem Pulsvolumen berechnen, wenn letzteres bekannt wäre.

4. Von diesem Niveau aus gemessen wäre das Flächenintegral des Tachogrammes proportional dem Pulsvolumen. Diese Integration wäre aber völlig zwecklos, indem der gleiche Werth durch blosse Multiplication der Niveaudifferenz — die aber eben nicht bekannt ist — mit der Breite des Tachogrammes für eine Pulsperiode gefunden würde.

5. Dagegen ergiebt die Integration des Tachogrammes von seiner Abscissenaxe aus stets den Werth Null.

6. Stellt man mit Hülfe des Tachogrammes den arteriellen Erguss in Form einer Fourrier'schen Reihe dar, so steht nur deren erstes Glied mit dem Pulsvolumen in Beziehung. Das erste Glied ist aber gerade dasjenige, welches aus dem Tachogramm nicht bestimmt werden kann.

7. Es steht also die Tachogrammfläche in keiner Beziehung zum Pulsvolumen, indem dasselbe überhaupt nicht vom Tachogramm, sondern von einer Niveaudifferenz abhängt, die wir nicht kennen.

8. Diese Differenz und das Pulsvolumen sind zwei Unbekannte, die man logischer Weise aus einer einzigen Gleichung nicht berechnen kann.

9. Es geht auch durchaus nicht an, diese Differenz etwa als eine Constante anzusehen. Sie ist im Gegentheil eine sehr veränderliche Grösse, denn sie ist dem Pulsvolumen proportional.

10. Wenn aber schon zwischen Pulsvolumen und Tachogramm keine Beziehung besteht, so besteht eine solche noch weniger zwischen Schlagvolumen und Tachogramm.



XLVII.

Aus dem Institut für Pharmakologie und physiol. Chemie zu Rostock.
Director: Professor Dr. Rudolf Kobert.

Pharmakologische Versuche mit einigen 2,5-Pyrinen.

Von

Dr. **Karl Kobert,**

ehem. Assistent am Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie,
z. Z. I. Assistent des Instituts für öffentliche Gesundheitspflege zu Rostock.

Ein Theil der vielen im Laufe der Jahre von A. Michaelis und seinen Schülern dargestellten Antipyrinderivate ist von R. Kobert im Institut für Pharmokologie und physiologische Chemie zu Rostock auf ihre physiologischen Wirkungen hin untersucht worden. Von diesen Untersuchungen sind die meisten veröffentlicht worden[1]); über einige in den letzten Jahren dargestellte und untersuchte Körper fehlen aber noch die Publicationen. In der vorliegenden Arbeit bringe ich daher auf Veranlassung von R. Kobert neben den von mir dargestellten und untersuchten zwei Substanzen auch die Arbeiten und Untersuchungen mit zum Abdruck, die zu den Körpern gehören, die Michaelis als 2,5-Pyrine bezeichnet hat. Das Resultat der physiologischen Untersuchungen einiger dieser 2,5-Pyrine findet sich zum Theil bereits in den von A. Michaelis veröffentlichten Arbeiten und in der zusammenfassenden Arbeit von Cohn[2]).

Das Antipyrin selbst gehört zu den 2,5-Pyrinen. Es ist ein Derivat des Pyrazols und ist als Pyrazolonum phenyldimethylicum seit 1890 im Deutschen Reiche officinell. Bekanntlich findet es besonders als Mittel gegen fieberhafte Krankheiten vielfache Anwendung[3]). Ferner setzt Antipyrin die Schmerzempfindlichkeit herab. Bei Neuralgien, Migräne, lancinirenden Schmerzen kann es daher innerlich und subcutan in Dosen von 0,5 verwandt werden. Bei Gelenkrheumatismus ist ebenfalls eine Wirkung vorhanden, doch bleibt diese um vieles hinter der Wirkung der Salicylate zurück.

Ausser den nützlichen Wirkungen besitzt Antipyrin leider manche störende Nebenwirkungen mannigfaltiger Art. Diese hat besonders L. Lewin[4]) aufmerksam gesammelt. Er widmet ihnen ein ausführliches Capitel. Einen Auszug daraus bringt auch Glette[5]) in seiner Dissertation.

1) Sitzungsberichte der Naturforscher-Gesellschaft. Rostock 1904. No. 9 und Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 62.

2) Pharmazeutische Centralhalle. 51. Jahrg. No. 44 u. 45. 1910.

3) Vgl. R. Kobert, Lehrbuch der Pharmakotherapie. II. Aufl. 1908.

4) L. Lewin, Nebenwirkungen der Arzneimittel. III. Aufl. Berlin 1899. S. 458.

5) Glette, Beiträge zur Kenntniss einiger Pyrazolonderivate. Dissertation. Rostock 1906.



Ich führe daraus nur das Folgende hier an: Die Nebenwirkungen des Antipyrins beziehen sich auf die Haut, auf das Nervensystem, auf das Herz und das Gefässsystem, auf die Athmung, den Verdauungstractus, das Urogenitalsystem, endlich auch auf Auge und Ohr.

Bei kritischer Betrachtung der Nebenwirkungen muss man sagen, dass einige derselben wohl vom Zufall abhängen mögen und nicht auf Conto des Antipyrins zu setzen sind. Von anderen dagegen lässt sich mit Sicherheit behaupten, dass sie Antipyrinwirkungen sind, sowie dass sie nicht etwa nur nach hohen Dosen auftreten, sondern auch bei den gewöhnlichen medicinalen Dosen in ganz unberechenbarer Weise eintreten können.

Lewin berichtet auch über Fälle, die jegliche Einwirkung des eingegebenen Antipyrins schon bei der ersten Darreichung vollkommen vermissen lassen. Dieses Fehlen der Wirkung gleich beim ersten Male des Gebrauches ist theils auf die Individualität des Patienten, theils auf die Schwere des Falles zurückzuführen. Weiter wurde auch beobachtet, dass infolge langen Antipyringebrauches eine Gewöhnung eintrat, welche die therapeutische Wirkung des Mittels immer kleiner und schliesslich gleich Null werden liess. Bei einigen Fällen trat nicht ein Versagen, sondern eine entgegengesetzte Wirkung ein, so dass statt Verminderung des Fiebers eine Erhöhung desselben hervorgerufen wurde.

In toxischen Dosen macht Antipyrin gleichzeitig Reizung einzelner Theile des Centralnervensystems (Krämpfe) und Lähmung anderer Theile (Gefühllosigkeit), sowie Ohrensausen und Herzklopfen. Schädigende Wirkungen auf das Blut hat es nicht.

Antipyrinderivate.

Es ist begreiflich, dass wegen dieser Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis der Wunsch nach einem Mittel bestand, das nicht die schädlichen, wohl aber die nützlichen Wirkungen des Antipyrins besitzt. Es wurden daher viele Antipyrinderivate in pharmakologischer Hinsicht auf ihre Brauchbarkeit als Heilmittel untersucht. Als das werthvollste aller Antipyrin- resp. Pyrazolonderivate für das Fieber der Tuberculösen erwies sich das Pyramidon, was zuerst R. Kobert auf Grund von 6000facher Anwendung am Krankenbette und Durchprüfung am Thier erkannte. Nur die von Michaelis entdeckten Isomeren, das Iso- und das 3-Pyramidon erwiesen sich bei R. Kobert's Prüfung als wahrscheinlich dem Pyramidon noch überlegen. Nur fehlen noch die durchaus nöthigen zahlreichen Experimente am Krankenbette über diese beiden Substanzen. Auch viele andere Antipyrinderivate wurden empfohlen und therapeutisch angewandt; ich nenne nur Tolypyrin, salicylsaures Antipyrin oder Salipyrin, salicylsaures Tolypyrin oder Tolysal, mandelsaures Antipyrin oder Tussol, camphersaures Antipyrin. Man versuchte auch, das Antipyrin mit anderen antipyretischen Mitteln zu verbinden. Dahin kann man schon das Salipyrin und Tolysal rechnen, ferner gehört hierher das Chinopyrin und Anilipyrin, sowie



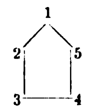
die beiden Derivate des Methylphenylhydrazinopyrins, über die hier ausführlich geredet werden wird. Das Chinopyrin ist eine Combination von Antipyrin mit Chinin, ist aber per os gegeben ausserordentlich giftig. Anilipyrin wird durch Zusammenschmelzen eines Aequivalentes Antifebrin und zwei Aequivalenten Antipyrin erhalten, bietet aber einer Mischung von Antifebrin und Antipyrin gegenüber keine Vortheile. Anilipyrin ist nicht zu verwechseln mit Anilopyrin, das hier besprochen wird. Es ist die Combination mit Anilin. Die Methylphenylhydrazinopyrinderivate stellen die Combination von Antipyrin mit Derivaten des Phenylhydrazins dar. Zu den 2,5-Pyrinen gehören ausser diesen Substanzen und dem Antipyrin das Thiopyrin und Selenopyrin, das Iminopyrin und Anilopyrin. Nicht ganz richtige Angaben in der Literatur über das Ergebniss pharmakologischer Untersuchungen einiger dieser Substanzen sollen gleichzeitig durch meine Arbeit verbessert werden. Zum Verständniss des Zusammenhanges dieser Substanzen mit einander in chemischer Beziehung diene das folgende Capitel.

Chemisches über die 2,5-Pyrine.

Die chemische Constitution der 2,5-Pyrine wird verständlich, wenn man von dem Pyrrol[1]) ausgeht, das von Runge 1834 im Steinkohlentheer und von Andersen aus dem Knochentheeröl isolirt wurde. Das Pyrrol ist eine heterocyklische Verbindung, die in dem fünfgliedrigen Ringe vier C-Atome und ein N-Atom enthält. Es hat nach Baeyer[2]) die Formel:

NH
HC CH
HC — CH.

Substituenten werden nach folgenden Schema numerirt:



Wird die in 2-Stellung im Pyrrol befindliche 3-werthige CH-Gruppe durch ein 3-werthiges N-Atom ersetzt, so erhält man das Pyrazol[3]). Treten zu den beiden H-Atomen in 4- und 5-Stellung je ein H-Atom, so erhält man

1) Runge benannte bekanntlich mehrfach von ihm erhaltene Substanzen nach Reactionen derselben. Das von ihm bereits erhaltene Anilin nannte er Kyanol, weil er beim Behandeln des Oels mit Chlorkalk eine Blaufärbung erhielt (κύανος, blau). Das Pyrrol benannte er so, weil es einen mit Salzsäure befeuchteten Fichtenspan roth färbte (πυῤῥός, feuerfarben, roth und oleum Oel).

2) Bericht der D. chem. Ges. 3, 517.

3) Der Name Pyrazol stammt von Knorr. Ber. 18, 311. Die Benennung -„Azol" erklärt sich aus dem spätlateinischen Namen des Stickstoffs „azotum" (franz. „azot"); dies leitet sich ab vom griechischen ζωτικός, das Leben erhaltend, mit vorgesetztem α privativum. Der freie Stickstoff kann ja die Athmung und das Leben nicht unterhalten. Die Endsilbe -ol findet sich in den Namen vieler 5-gliedriger N-haltiger Ringe, während die Namen der Sechsringe meist die Endsilbe -in aufweisen.

Pyrazolin. Werden im Pyrazolin die beiden H-Atome in 5-Stellung durch ein gleichwerthiges O-Atom ersetzt, so erhält man das 5-Pyrazolon.

NH — N, CH_2 — HC, CH_2 NH — N, CO — HC, CH_2

Das von Knorr[1]) 1883 zuerst erhaltene Pyrazolon ist das 1-Phenyl—3-Methyl—5-Pyrazolon. Wird dieser Körper mit Jodmethyl und Methylalkohol behandelt, so erhält man 1-Phenyl- 2-, 3-Dimethyl-5-Pyrazolon[2]). Dies wird synthetisch dargestellt aus Acetessigester und symmetrischem Methylphenylhydrazin.

$N \cdot C_6H_5$ — $CH_3 \cdot N$, CO — $CH_3 \cdot C$ = CH

Es wirkt fieberwidrig und ist Antipyrin[3]) genannt worden. Nach Ansicht von Michaelis[4]) ist das in der Knorr'schen Formel in 5-Stellung befindliche Sauerstoffatom nicht nur an das C-Atom 5, sondern auch an das N-Atom 2 gebunden; es steht also in 2,5-Stellung; man nennt die Formel von Michaelis die 2,5-Pyrazolformel des Antipyrins.

$N \cdot C_6H_5$ — $CH_3 \cdot N$, O, C — $CH_3 \cdot C$, CH

Bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Antipyrin erhielten Michaelis, Böhmer[5]) und Pasternack[6]) neben öligem 1-Phenyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazol das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-Methyl-5-Chlorpyrazols in grossen weissen Krystallen. Letzterer Körper wird auch kurzweg Antipyrinchlorid genannt.

$N \cdot C_6H_5$ — $CH_3 \cdot N$ Cl, Cl C — $CH_3 \cdot C$, CH

Das Antipyrinchlorid dient als Ausgangsmaterial für die 2,5-Pyrine. Michaelis und Pasternack[7]) fanden, dass durch alkoholische Kalilauge aus Antipyrinchlorid Antipyrin zurückgebildet wird. Die Reaction lässt sich sehr leicht nach der Formel von Michaelis erklären:

$N \cdot C_6H_5$ — $CH_3 \cdot N$ Cl, Cl C — $CH_3 \cdot C$, CH → $N \cdot C_6H_5$ — $CH_3 \cdot N$, O, C — $CH_3 \cdot C$, CH

1) Bericht der D. chem. Ges. 16, 2597.
2) Liebig's Annal. d. Chem. 238, 202 ff.
3) Antipyrin (ἀντί gegen und πῦρ Feuer, Fieber).
4) Liebig's Annal. d. Chem. 320, 45—51.
5) Bericht der D. chem. Ges. 31, 3193—3195.
6) Bericht der D. chem. Ges. 32, 2398.
7) Bericht der D. chem. Ges. 32, 2399.

Statt KOH brachten Michaelis und andere Chemiker andere starke Basen zur Einwirkung auf Antipyrinchlorid. Es resultirten daraus Körper, die dem Antipyrin analog constituirt sind und von Michaelis als Pyrine[1]) bezeichnet worden sind.

Die Zugehörigkeit des Schwefels und Selens zur Gruppe des Sauerstoffs legte die Frage nahe, ob die beiden Cl-Atome des Antipyrins wie durch O auch durch S oder Se ersetzt werden könnten. Michaelis und Bindewald[2]) brachten daher Schwefelkalium zur Einwirkung auf Antipyrinchlorid und erhielten das Thiopyrin. Michaelis und Stein[3]) stellten das Selenopyrin dar. Die Formel für Thiopyrin und die für Selenopyrin sind nach Michaelis die folgenden:

$N \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot N$, S, C; $CH_3 \cdot C$ — CH

$N \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot N$, Se, C; $CH_3 \cdot C$ — HC.

Die Darstellung des Thiopyrins ist Prof. Michaelis durch Patent[4]) geschützt. Durch Verwendung von anderen Basen, wie Ammoniak und Derivaten des Ammoniaks, z. B. von primären Aminen oder Derivaten des Hydrazins, sind ebenfalls 2,5-Pyrine erhalten worden. Diese enthalten an Stelle des O, S oder Se eine andere zweiwerthige Gruppe, nämlich die Imidogruppe oder eine substituirte Imidogruppe.

Durch Einwirkung von Ammoniak erhielt Stolz[5]) das 2,5-Iminopyrin. In der NH-Gruppe substituirte Iminopyrine wurden von Michaelis und seinen Schülern erhalten, indem sie Basen einwirken liessen, die man ihrer Constitution nach als Derivate des Ammoniaks auffassen kann. Das Anilin kann z. B. als NH_3 aufgefasst werden, in dem ein H-Atom durch die Phenylgruppe ersetzt ist: $NH_2C_6H_5$. Hepner[6]) und Michaelis stellten so zuerst das 2,5-Anilopyrin, ebenso das 2,5-α- und das 2,5-β-Naphtyliminopyrin, Blume[7]) und Michaelis stellten zuerst das 2,5-Benzyliminopyrin dar:

$N \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot N$, NH, C; $CH_3 \cdot C$ — CH — 2,5-Iminopyrin.

$N \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot N$, N, C, C_6H_5; $CH_3 \cdot C$ — CH — 2,5-Anilopyrin.

$N \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot N$, N, C, $C_{10}H_7$; $CH_3 \cdot C$ — CH — 2,5-Naphtyliminopyrine.

$N \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot N$, N, C, $CH_2 \cdot C_6H_5$; $CH_3 \cdot C$ — CH — 2,5 Benzyliminopyrin.

Diese Iminopyrine enthalten also eine der folgenden Gruppen in 2,5-Stellung:

$$\rangle NH \qquad \rangle N(C_6H_5) \qquad \rangle N \cdot (C_{10}H_7) \qquad \rangle N(CH_2 \cdot C_6H_5)$$

Auch Iminopyrine, die in diesen Gruppen im Radical in 2,5-Stellung

1) Liebig's Annal. der Chem. 339, 117.

2) Bericht der D. chem. Ges. 33, 2873. Liebig's Annal. der Chem. 320,1—32. D. R.-P. No. 122287. 1900.

3) Liebig's Annal. der Chem. 320, 32—44.

4) D. R.-P. No. 122287; vgl. Ann. 320.

5) Bericht der D. chem. Ges. 36, 3279.

6) Bericht der D. chem. Ges. 36, 3271; Liebig's Annal. der Chem. 339, 117.

7) Liebig's Annal. der Chem. 339, 181—184.



substituirt sind, z. B. durch Alkyle, Halogenatome, Nitro- und Amidogruppen, sind von Michaelis und seinen Schülern in mannigfacher Weise dargestellt worden. Dahin gehören u. a. die Toluidinopyrine mit der Gruppe $= N \cdot C_6H_4 \cdot CH_3$ oder die Amidoanilopyrine mit der Gruppe $N \cdot C_6H_4 \cdot NH_2$ in 2,5-Stellung.

Das Hydrazin kann seiner Constitution nach ebenfalls als Derivat des Ammoniaks aufgefasst werden, indem man ein H-Atom des NH_3 durch die Amidogruppe ersetzt: $H_2N\text{-}NH_2$; es ist ebenfalls eine starke Base. Ob Hydrazin selbst auf Antipyrinchlorid einwirkt, ist nicht untersucht worden, wohl aber haben Michaelis und ich[1]) mit Phenylhydrazin $(C_6H_5) \cdot HN\text{-}NH_2$ und mit Derivaten desselben 2,5-Phenylhydrazinopyrine erhalten, z. B. das 2,5-Methylphenylhydrazinopyrin und das 2,5-Aethylphenylhydrazinopyrin:

2,5-Phenylhydrazinopyrin. 2,5-Methylphenylhydrazinopyrin.

Bei der grossen Anzahl von Stickstoffatomen, die in den Hydrazinopyrinen enthalten sind, hält Michaelis es für wahrscheinlich, dass diese Pyrine ausser in dieser auch in folgender Form reagiren:

Phenylhydrazinopyrin. Methylphenylhydrazinopyrin.

Das Phenylhydrazinopyrin kann man auch als Iminopyrin auffassen, bei dem das H-Atom der 2,5-Imidogruppe durch das Radical $NH \cdot C_6H_5$ ersetzt ist; es könnte daher auch als 2,5-Monophenylamido-Iminopyrin bezeichnet werden. Die durch Alkyl substituirten 2,5-Phenylhydrazinopyrine wären dann als 2,5-Alkyl-phenyl-amido-iminopyrine zu bezeichnen. Man kann sie drittens auch als Derivate des Phenylhydrazins auffassen und als Hydrazone bezeichnen, die ja ebenfalls die Gruppe $= N\text{-}NH \cdot C_6H_5$ enthalten.

Bei einem Versuch mit Hydroxylamin $NH_2 \cdot OH$, das ebenfalls als Ammoniakderivat aufgefasst werden kann, und Antipyrinchlorid erhielten Michaelis und Boie[2]) kein Pyrin.

Die 2,5-Pyrine können nach der Auffassung[3]) von Michaelis als Anhydride von Ammoniumhydroxyden bezeichnet werden, weil sie in 2-Stellung ein 5-werthiges N-Atom enthalten; sie sind weiter charakterisirt durch ein an dieses N-Atom in 2-Stellung gebundenes Alkyl und durch ein in 2,5-Stellung vorhandenes 2-werthiges Radical wie O, S, Se,

1) Bericht des D. chem. Ges. 42, 2765—2770 (1909); Karl Kobert, Dissert. Rostock 1909.

2) Dissertation, Rostock 1910.

3) Liebig's Annal. der Chem. 339, 117.

NH oder substituirte NH. Nach Knorr's Ansicht über die Constitution dagegen ist das N in 2-Stellung 3-werthig und das 2-werthige Radikal ist ganz an das C-Atom 5 gebunden. Indessen können nach Michaelis die Pyrine theilweise und bei manchen Reaktionen auch nach Formeln im Sinne Knorr's reagiren.

Von den angeführten 2,5-Pyrinen sind die meisten feste krystallisirte Körper; ölig sind das 2,5-Benzyliminopyrin und das 2,5-Phenylhydrazinopyrin. Letzteres wurde von mir als hellgelbes Oel erhalten, das sehr unbeständig ist, sich an der Luft schnell dunkel bis schwarzbraun färbt und nicht in fester Form zu erhalten war. Das 2,5-Methylphenylhydrazinopyrin und das 2,5-Aethylphenylhydrazinopyrin sind gelb und bilden grosse Krystalle. Ebenfalls gelbe Krystalle bildet das 2,5-Selenopyrin; alle übrigen 2,5-Pyrine bilden weisse Krystalle. Auf die Darstellungsmethoden aller dieser Pyrine soll hier nicht eingegangen werden; ich verweise auf die Angaben in den Originalarbeiten.

Pharmakologische Versuche mit 2,5-Pyrinen.

I. Antipyrin, Thiopyrin, Selenopyrin.

Die auf den folgenden Seiten stehenden Versuche mit Antipyrin und Thiopyrin sind 1903 von Stolzenburg unter R. Kobert ausgeführt worden. Antipyrin, Thiopyrin und Selenopyrin unterscheiden sich in ihrer Constitution nur durch das in 2,5-Stellung stehende Atom O, S oder Se. Da diese 3 Elemente zur sechsten Gruppe des periodischen Systems gehören, dürfte die Zusammenstellung der pharmakologischen Wirkungen des Antipyrins, Thiopyrins und Selenopyrins auch deshalb von Interesse sein.

1. Antipyrin.

Versuch 1.

Ein kräftiger Frosch erhält täglich vom 7. VI. bis 10. VI. 1901 je 0,01 g Antipyrin; vom 11. bis 14. VI. täglich je 0,02; am 15., 17. und 20. VI. je 0,025; vom 21. bis 23. VI. täglich je 0,03. Während der Zeit vom 7. bis 22. VI., während welcher das Thier 0,285 Gift erhielt, waren keinerlei auffallende Erscheinungen wahrnehmbar. Am 23. VI. Nachmittags stirbt das Thier unter heftigen Krämpfen.

Versuch 2.

Ein Frosch erhält in den Lymphsack vom 24. VI. bis 29. VI. täglich 0,01 Antipyrin; vom 1. VII. bis 5. VII. täglich ebenfalls je 0,01; vom 6. VII. bis 26. VII. täglich je 0,015. Damit wurde nach einem Gesammtverbrauch von 0,37 Antipyrin der Versuch abgebrochen, ohne dass die geringsten pathologischen Erscheinungen bemerkbar wurden; namentlich waren die Reflexe nicht erhöht.

Versuche am Warmblüter.

Injectionen, die von zur Mühlen unter Kobert mit Antipyrin ausgeführt hat, haben ergeben, dass nach Dosen von 365—465 mg pro Kilo Thier gar keine Erscheinungen auftraten.



2. Thiopyrin.

Die pharmakologische Untersuchung des Thiopyrins ist von Stolzenburg unter Prof. Kobert ausgeführt worden. Von den Versuchen führe ich folgende hier an:

a) Blutversuche.

Versuch 1.

Mit einer 2proc. Kaninchenblutkörperchensuspension werden folgende Proben angesetzt:

I. 2 ccm Blutmischung + 2 ccm Thiopyrinlösung (2proc.).
II. 2 „ „ + 4 „ „ „
III. 2 „ „ + 8 „ „ „ = 0,16 mg Gift.
VI. 2 „ „ + 2 „ physiologische NaCl-Lösung.

Versuch 2.

I. Blutserum + Thiopyrinlösung zu gleichen Theilen.
II. „ + physiologische NaCl-Lösung.

Die sämmtlichen Gläser blieben verschlossen 24 Stunden im geheizten Zimmer stehen.

Ergebniss: Makroskopisch und mikroskopisch waren keine Veränderungen der Blutkörperchen nachweisbar, ebenso keine Coagulation oder Fällung im Serum. Auf das Hämoglobin und das Serum wirkt Thiopyrin also nicht ein, wie auch Versuche mit Blut vom Hund und Frosch beweisen.

b) Thierversuche.

1. Versuche mit Fröschen (Temporarien).

I. Kräftiger Frosch erhält vom 7. VI. bis 10. VI. 1901 täglich je 0,01 g Thiopyrin; vom 11. bis 13. VI. täglich je 0,02 g. Am 12. VI. Nachmittags treten heftige Krämpfe auf, denen das Thier, da am 13. die Injection wiederholt wird, am 14. VI. erliegt. Das Thier erhielt also während dieser Zeit 0,1 g Thiopyrin.

II. Ein anderer Frosch erhält am 15. VI. und am 17. VI. je 0,01 g Thiopyrin; am 20. VI. 0,02; am 21. VI. 0,025g. Am Nachmittage dieses Tages treten fast tetanusartige Krämpfe auf. Am Abend stirbt das Thier, nachdem es im Ganzen 0,065 g Gift erhalten hat.

III. Ein mittelgrosser Frosch erhält Thiopyrin am 19. und 21. X. je 0,005 g; vom 22. bis 29. X. mit Ausnahme des 25. und 27. je 0,01. Am 29. X. erkrankt er, ist hochgradig empfindlich. Bei geringen Geräuschen und Erschütterungen verfällt er in Krämpfe. Am 30. X. hat er sich erholt und bleibt am Leben. Gesammtverbrauch 0,07 Thiopyrin.

Ergebniss: Aus den Versuchen geht hervor, dass das Thiopyrin in stärkerem Maasse auf das Centralnervensystem wirkt als das Antipyrin, dass es schon in kleineren Dosen eine Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorruft, die beim Antipyrin nicht so stark auftritt, und dass es in grösseren Dosen durch Lähmung des Centralnervensystems tötet. Das Antipyrin tötet bei grossen Dosen die Thiere natürlich auch; die dem Tode vorhergehende Erregung ist jedoch stets viel geringer.



2. Versuche am Warmblüter.

Das Ergebniss der von Stolzenburg ausgeführten Versuche an Warmblütern (Igel, Meerschweinchen, Kaninchen, Hahn) ist das Folgende:

Aus an mehreren Igeln gemachten Versuchen ergiebt sich, dass Reizerscheinungen Seitens des Centralnervensystems zwar auftreten können, aber nicht in jedem Falle wahrgenommen wurden. Der Tod erfolgt unter Lähmungserscheinungen. Die kleinste zur Herbeiführung desselben hinreichende Dosis war 340 mg pro Kilo Thier, d. h. eine etwas kleinere als sie von zur Mühlen für Antipyrin berechnet hat.

Beim Meerschweinchen treten nach grossen Gaben ebenfalls Reizerscheinungen von Seiten des Centralnervensystems ein, und der Tod erfolgt unter Lähmung.

Um beim Kaninchen Reizerscheinungen hervorzurufen, bedarf es jedenfalls sehr grosser Dosen.

Bei einem Hahn riefen 6 g Thiopyrin, in 10 Tagen verfüttert, keine krankhaften Erscheinungen hervor.

Thiopyrin wirkt nicht schädigend auf die Nieren und nicht reizend auf die Schleimhäute. Versuche am isolierten Froschherzen zeigten, dass Thiopyrin bei den in Betracht kommenden Dosen das Herz nicht schädigt. Subcutan und intravenös wurde es auffallend gut vertragen. Nach Dosen von 0,1—1 g innerlich pro 10 kg Körpergewicht wurden Störungen bei Warmblütern nicht wahrgenommen.

Ergebniss: Toxische Wirkungen werden beim Frosch sehr deutlich beobachtet, indem 0,04 g sehr heftige Krampfanfälle bewirkten, die den durch Pikrotoxin oder Strychnin bewirkten ähnlich waren. Bei Warmblütern sind die Reizerscheinungen geringer, da rasch Lähmung erfolgt.

Therapeutisch hat Prof. von Noorden, jetzt in Wien, früher in Frankfurt, das Thiopyrin an einer grösseren Anzahl geeigneter Kranken untersucht. Er stellte fest, 1. dass es eine kräftige Heilwirkung bei Gelenkrheumatismus hat, 2. dass es bei Fieber beliebiger Art temperaturerniedrigend wirkt, 3. dass es endlich unzweifelhaft antineuralgische Eigenschaften hat. Trotzdem erklärt er das Mittel zur Einführung in die Praxis für ungeeignet, da es 4. vom Magen viel schlechter vertragen werde als das Antipyrin. Eine Nachprüfung dieser Angaben hat bis jetzt leider nicht stattgefunden. Es wäre aber doch unbedingt wünschenswerth, zu prüfen, ob bei subcutaner Einführung sich die störenden Wirkungen auf den Magen vermeiden, die nützliche Heilwirkung z. B. bei Gelenkrheumatismus und bei Neuralgien aber erzielen lässt.

Anhangsweise sei einiger pharmakologischer Versuche mit einer metallorganischen Verbindung des Thiopyrins, dem Thiopyrinbleichlorid, gedacht, das von Michaelis und einem seiner Schüler dargestellt wurde, und mit dem von Rosenblatt unter R. Kobert pharmakologische Versuche angestellt worden sind. Das Ergebniss lässt sich kurz in die Worte zusammenfassen, dass diese Verbindung subcutan gut vertragen wird und zur Erzielung subacuter und chronischer Blei-



vergiftung bei Thieren recht brauchbar ist. Ob sie therapeutisch bei schweren Durchfällen als Ersatzmittel des Bleizuckers innerlich in Form von Pillen und Pulvern Empfehlung verdient, muss erst noch festgestellt werden.

3. Selenopyrin.

Das 2,5-Selenopyrin ist in pharmakologischer Hinsicht von Prof. R. Kobert und mir untersucht worden.

Blutversuche.

Mit einer 1 proc. Katzenblutsuspension wurden folgende Versuche angestellt:

I. 2 ccm Blutsuspension + 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung
II. 2 „ „ + 1 „ Gift = 10 mg
III. 2 „ „ + 1 „ „ = 1 „
IV. 2 „ „ + 2 „ „ = 2 „
V. 2 „ „ + 2 „ physiologischer NaCl-Lösung.

Nach 24 Stunden zeigten die Gläschen mit Gift keine Veränderung gegenüber der Controlle.

Thierversuche.

Versuch 1.

Ein Frosch (Temporaria), der Tags zuvor Mittags 1 ccm = 10 mg Gift subcutan erhalten hat, erhält 10 Uhr 50 Minuten 2 ccm einer 1 proc. Lösung des Selenopyrins = 20 mg. Kurze Zeit nach der Injection zeigen sich erhöhte Reflexerregbarkeit und spastische Erscheinungen. Bei Berührung der Haut über dem Halsmark krümmt er sich sprenkelartig, wie dies für Pikrotoxin charakteristisch ist. Die Pupillen sind ganz eng, trotzdem die Augen geschlossen halten werden und das Tageslicht nicht sehr hell ist. Das Abdomen ist wie bei einer Kröte aufgeblasen. Bisweilen entleert sich die Luft durch die verengte Stimmritze unter eigenartigem Schrei. Nach 24 Stunden hat die Erhöhung der Reflexerregbarkeit noch zugenommen.

Versuch 2.

Ein grösserer Frosch erhält 11 Uhr 45 Minuten 4 ccm einer 1 proc. Lösung des Selenopyrins = 40 mg subcutan. Die Erscheinungen sind denen beim anderen Frosche ganz analog; nur fehlt die Pupillenverengerung. Bei Streichen der Haut des Rücken- und Halsmarkes krümmt er die Körperachse so stark bauchwärts ein, dass der Kopf auf der Nasenspitze steht. Nach 22 Stunden ist die Reflexerregbarkeit eine ungeheuer grosse. Der Frosch erholt sich aber im Laufe der nächsten Tage wieder.

Versuch 3.

Ein Kaninchen erhält 10 ccm einer 10 proc. Lösung = 100 mg Selenopyrin um 11 Uhr subcutan. Nach 24 Stunden sind keine Erscheinungen eingetreten.

Ergebnis: Die Wirkung des Selenopyrins ist der des Thiopyrins sehr ähnlich. Wie beim Thiopyrin lassen sich auch beim Selenopyrin die toxischen Wirkungen, besonders beim Frosch, gut beobachten. Es wirkt auf das Centralnervensystem reizend und ruft dadurch eine Steigerung der Reflexerregbarkeit hervor. Doch ist diese nicht so stark wie durch Thiopyrin, während man vermuthen könnte, dass sie stärker wäre, weil auf Sauerstoff erst Schwefel und dann Selen in der 6. Gruppe des periodischen Systems folgt. Eine Blutwirkung wurde ebensowenig wie bei Thiopyrin beobachtet.



II. Salzsaures Iminopyrin und salzsaures Anilopyrin.

Die Iminopyrine sind je nach der Natur der in ihnen enthaltenen Radicale mehr oder weniger löslich. Sie sind sehr starke Basen; sie sind ja nach der oben gegebenen Definition der Pyrine Anhydride von Ammoniumhydroxyden, die in

```
        N · C6H5                          N · C6H5
       /   \                             /   \
CH3 · N     C + H2O            CH3 · N OH    C · NH2
     ║ \NH  |                       ║        |
CH3 · C ---- CH                CH3 · C ----- CH
```

der wässerigen Lösung als solche enthalten sind. Es erfolgt also bei ihnen durch die Lösung in H_2O eine Aufspaltung der 2,5-Brückenbindung, die in den bisher erwähnten Pyrinen, dem Antipyrin, Thiopyrin und Selenopyrin, nicht erfolgt; in jenen stehen nämlich dem Ammoniumrest die gewöhnlich basischen Gruppen -NH_2, -NHC_6H_5, -NHC_7H_7 gegenüber, während in jenen dem Ammoniumrest die sauren Gruppen -NH, -SH, -SeH gegenüberstehen. Wegen der Eigenschaft als sehr starke Basen wurden die Iminopyrine nicht als solche, sondern als salzsaure Salze untersucht, die sie ja als starke Basen bilden.

1. Salzsaures Iminopyrin.

```
        N · C6H5
       /   \
H3C · N Cl   C · NH2
     ║      ║
H3C · C ---- CH
```

Es kann auch als Chlormethylat des 1-Phenyl-3-Methyl-5-Amino-Pyrazol aufgefasst werden.

Das von Dr. Brust unter Michaelis dargestellte salzsaure Iminopyrin, das überschüssige Salzsäure enthielt, wurde von Prof. R. Kobert bereits im Jahre 1902 untersucht. Ich begnüge mich, das Untersuchungsergebniss anzuführen.

Die neutralisirte Lösung erwies sich für das Langendorff'sche isolirte Katzenherz in Dosen bis 50 mg ungiftig. Innerlich wurde es trotz schlechten Geschmackes von Mittelhunden in Dosen von 1—2 g ohne die geringsten Störungen ertragen. Subcutan war es bis 0,3 bei Meerschweinchen und bis 1,5 bei Mittelhunden zunächst ohne Wirkung. Ein Hund von 12 kg Gewicht starb bei 2,0 subcutan nach 4 Tagen. Auf Blut übte das gut neutralisirte Iminopyrin keinen Einfluss aus. Es ist also selbst in erheblichen Dosen für den Warmblüter ziemlich ungiftig.

2. Salzsaures Anilopyrin.

```
        N · C6H5
       /   \
CH3 . N · Cl  C · NH · C6H5
     ║       ║
CH3 · C ---- CH
```

Das Anilopyrin stellt die Combination eines Anilinderivates und eines Antipyrinderivates dar. Da sowohl Antipyrin und manche Derivate sowie



Derivate des Anilins, z. B. das als Antifebrin bezeichnete Azetanilid und andere, Fiebermittel sind, war die Frage berechtigt, ob das aus Antipyrin und Anilin bestehende Anilopyrin vielleicht ein brauchbares Fiebermittel sei. Das früher beschriebene 1-m-Acetyl-amido-antipyrin stellt ja ebenfalls eine Combination der beiden Substanzen dar, nur in anderer Weise. Für diese Substanz hat R. Kobert bereits früher die Vermuthung ausgesprochen, dass es als Fiebermittel wegen seiner nicht schädlichen Wirkung auf Warmblüter vielleicht brauchbar sei und andere Mittel vielleicht übertreffe. Das salzsaure Anilopyrin, das auch als Chlormethylat des 1-Phenyl-3-Methyl-5-Anilido-Pyrazol aufgefasst werden kann, erwies sich aber nach den Untersuchungen von R. Kobert als Fiebermittel nicht brauchbar, da es giftig wirkt[1]). Es tödtet Frösche in Dosen von 5 mg und Kaninchen in Dosen von 20 mg unter Erregung des Centralnervensystems mit nachfolgender Lähmung beim Warmblüter. Blutgift ist es nicht, oder wenigstens kaum.

III. Pharmakologische Versuche mit dem salzsauren Salz und dem Jodmethylat des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins[2]).

Ebenso wie beim Anilopyrin ist die Frage nach der Wirkung von Phenylhydrazinopyrinen interessant, da diese ja die Combination eines Antipyrins resp. Pyrazolons mit einem Derivat des Phenylhydrazins darstellen, d. h. zweier Kerne, von denen jeder einzelne eine ganze Reihe antipyretisch wirkender Derivate besitzt. Ueber als Fiebermittel noch jetzt brauchbare Derivate des Antipyrins ist oben kurz die Rede gewesen. Von Phenylhydrazinderivaten sind einige ebenfalls als Fiebermittel empfohlen worden, aber meist nur kurz in Anwendung gewesen, weil sie 1. zu rasch entfieberten und dadurch Collaps verursachten, 2. weil sie die dem Hydrazin zukommenden blutzersetzenden Eigenschaften theilen, 3. weil sie nicht haltbar waren. Es kann aber gar keinem Zweifel unterliegen, dass sich durch Vergrösserung des Moleküls daraus noch Substanzen werden herstellen lassen, die als Antipyretica mit Vortheil anwendbar sind. Die Phenylhydrazinderivate verdanken ihre Entstehung zum Theil der früheren Auffassung, als ob es sich beim Antipyrin um die Wirkung eines Phenylhydrazins handle. Von wirklichen Phenylhydrazinderivaten ist das sym. Acetylphenylhydrazin von Dreschfeld als Hydrazetin s. Pyrodin, die o-Hydrazin-p-oxy-benzoesäure seiner Zeit von R. Kobert und Unverricht als Orthin, und von anderen sind viele andere derartige Stoffe in den Handel gebracht werden. Alle diese Phenylhydrazinderivate erwiesen sich aber aus den oben angeführten Gründen als Arzneimittel nicht so gut brauchbar als die Pyrazonloderivate, von denen das Pyramidon als das werthvollste aller Pyrazolonderivate erkannt wurde.

1) Die in Ber. Jahrg. 36, S. 3275 in der Arbeit von Michaelis und Hepner gemachte Angabe, sowie die Angaben von Fränkel, Arzeimittelsynthese, 2. Aufl. (Berlin 1906) und bei Cohn (Pharm. Centralhalle 1910, S. 1034) beziehen sich ebenfalls nicht auf Anilopyrin selbst, sondern auf das salzsaure Anilopyrin.

2) Vgl. Karl Kobert, Inaug.-Dissert. Rostock 1909.



Antipyrin und Pyramidon können kaum als Phenylhydrazinderivate bezeichnet werden, weder chemisch noch pharmakologisch; sie besitzen daher auch gar keine Blutwirkung. Die Phenylhydrazinopyrine dagegen sind Substanzen, die sowohl als Phenylhydrazinderivate wie als Antipyrinderivate in chemischer Hinsicht aufgefasst werden können. Es war interessant festzustellen, ob diese verschiedene Auffassung auch in pharmakologischer Beziehung gerechtfertigt sei. Es wurden das salzsaure Salz und das Jodmethylat des 2,5-Methyl-phenyl-hydrazino-pyrins untersucht. Wir werden sehen, wie beide Körper wirken und wie sich ihre pharmakologische Wirkung aus ihrer chemischen Structur ableiten lässt.

1. Salzsaures Salz des Methyl-phenyl-hydrazino-pyrins.

Das Methyl-phenyl-hydrazino-pyrin selbst wurde, ebenso wie Iminopyrin und Anilopyrin, nicht untersucht, sondern in Form des salzsauren Salzes. Die Base ist nämlich in Wasser nicht löslich und wurde daher mit sehr verdünnter Salzsäure versetzt bis zur neutralen Reaction. Diese neutrale Lösung stellt dann aber nicht mehr eine Lösung der freien Base, sondern eine solche der salzsauren Salze dar. Die chemische Structur desselben ist die folgende:

$$\begin{matrix} & N \cdot C_6H_5 & & \\ \begin{matrix} Cl \\ CH_3 \end{matrix} > N & & C - NH - N < \begin{matrix} CH_3 \\ C_6H_5 \end{matrix} \\ \| & & \| \\ CH_3 \cdot C & \text{---} & CH \end{matrix}$$

Diese scheidet sich nach dem Eindampfen der Lösung der Base in Salzsäure zur Trockne aus Alkohol als harzige Masse ab, die bei längerem Aufbewahren im Exsiccator fest wird, an der Luft aber sofort wieder zu einer harzigen Masse zerfliesst. Das salzsaure Salz kann auch als Chlormethylat des 1-Phenyl-3-Methyl-5-Methylphenylhydrazino-Pyrazols aufgefasst werden. Als Derivat des Phenylhydrazins wird es übersichtlicher in folgender Formel geschrieben:

$$\begin{matrix} ClN_2H_{12}C_{11} \\ H \end{matrix} > N - N < \begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3. \end{matrix}$$

Es ist also ein solches Derivat des Phenylhydrazins, das nur noch 1 H-Atom an N gebunden enthält. Es ist also analog constituirt z. B. dem Diacetylphenylhydrazin:

$$\begin{matrix} CH_3 \cdot OC \\ CH_3 \cdot OC \end{matrix} > N - N < \begin{matrix} C_6H_5 \\ H \end{matrix}$$

Dieses ist nach Fränkel[1]) weniger giftig als das 2 H-Atome enthaltende Monoacetylphenylhydrazins oder Hydracetin, besitzt aber wie dieses eine Blutgiftigkeit.

Mit einer neutralen Lösung des salzsauren Salzes des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins wurden zunächst Blutversuche angestellt.

1) Fränkel, Arzneimittelsynthese. II. Aufl. 1906. S. 212.

a) Blutversuche.

Versuch I.

a) 2 ccm frischer Katzenblutkörperchen werden mit 98 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu einer 2proc. Katzenblutkörperchensuspension vermischt. Mit dieser Blutmischung wurden einige Proben angestellt. Die Substanz möge dabei kurz als Pyrin bezeichnet werden:

I.	2 ccm Blutmischung	+ 2 ccm	physiol. NaCl-Lösung.		
II.	2 „ „	+ 2 „	= 20 mg	}	Pyrin.
III.	2 „ „	+ 3 „	= 30 „	}	Pyrin.
IV.	2 „ „	+ 4 „	= 40 „	}	Pyrin.
V.	2 „ „	+ 4 „	physiol. NaCl-Lösung.		

Die Proben wurden im Laboratorium bei 20° C. stehen gelassen. Nach 24 Stunden war keine Methämoglobinbildung, aber bei II bis IV theilweise Hämolyse eingetreten.

b) Die gleichen Proben wurden im Wasserbade bei 38° C. gehalten. Nach 24 Stunden war in den Proben I und V nach dem Umschütteln unverändertes Oxyhämoglobin spektroskopisch nachweisbar. In den Proben IV, III, II ist oben eine gelbe Lösung, am Boden ein Niederschlag zu sehen. In der gelben Lösung ist nach dem Schütteln mit Luft bei Probe IV so gut wie kein, in Probe III kaum eine Spur Oxyhämoglobin und in Probe II etwas Oxyhämoglobin spektroskopisch noch nachweisbar. Der vorhandene Bodensatz löst sich bei Zusatz von destillirtem Wasser und einem Tropfen Natriumcarbonatlösung nicht und färbt sich nicht roth. Damit ist bewiesen, dass nicht Methämoglobin, sondern ein tiefer greifendes Umwandlungsproduct des Hämoglobins vorhanden ist, nämlich Kathämoglobin, über das unten etwas ausführlicher gesprochen werden soll. Um dies Kathämoglobin weiter nachzuweisen, wird der Bodensatz mit Schwefelammonium bei Abschluss von Sauerstoff behandelt, wobei er unter Rothwerden gelöst und in Hämochromogen übergeführt wird, dessen charakteristische zwei Absorptionsstreifen durch das Spektroskop deutlich zu sehen sind.

Versuch 2.

a) 2 ccm frisches Katzenblut wird mit 198 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu einer 1proc. Katzenblutsuspension vermischt.

I.	10 ccm Blutmischung	+ 1 ccm	physiol. NaCl-Lösung.		
II.	10 „ „	+ 1 „	= 10 mg	}	Pyrin.
III.	10 „ „	+ 2 „	= 20 „	}	Pyrin.
IV.	2 „ „	+ 1 „	= 10 „	}	Pyrin.
V.	2 „ „	+ 2 „	= 20 „	}	Pyrin.
VI.	2 „ „	+ 2	physiol. NaCl-Lösung.		

Die Proben stehen 24 Stunden lang im Laboratorium bei 20°. Es ist keine Methämoglobinbildung eingetreten; das Spektrum des O_2Hb ist in allen 6 Proben noch zu sehen.

b) Entsprechende Proben bleiben 24 Stunden lang auf Wasserbadtemperatur von 38°. I und IV sind unverändert. II und III zeigen minimale Methämoglobinbildung. Probe IV und V sowie eine VII. Probe mit 3 ccm = 30 mg Pyrin zeigen oben eine hellgelbliche Lösung und am Boden einen bräunlichen Niederschlag. In IV wird, wie bei Versuch 1b, Proben IV, III, II Kathämoglobin nachgewiesen. In V ebenfalls, nur wird ausser Natriumcarbonat auch noch ein Tropfen Natronlauge zugesetzt, auch dieser löst nicht und macht die Farbe nicht roth, sondern graubraun. Erst auf Zusatz von Schwefelammonium tritt unter Luftabschluss eine Rothfärbung ein; man sieht das Spektrum des Hämochromogens. Von Probe VII (mit 30 mg Pyrin) wird der Niederschlag mit Ammoniumcarbonat und etwas Ammoniak behandelt. Der Nieder-



schlag wird abfiltrirt; er erwies sich als nicht löslich in Ammoniumcarbonat, Ammoniak, auch nicht in verdünnter Natronlauge. Angewärmte Cyankaliumlösung löst den Niederschlag ebenfalls mangelhaft, wohl aber sofort gut bei Zusatz von $(NH_4)_2S$, und zwar mit prachtvoll rother Farbe, wie sie für CNK-Hämochromogen charakteristisch ist, dessen Spektrum auch deutlich zu erkennen ist.

Versuch 3.

a) 2 ccm frische Katzenblutkörperchen geben mit 98 ccm destillirtem Wasser eine 2 proc. Katzenblutkörperchenlösung. Zu dieser wird bei Probe II—IV eine 1 proc., zu VII—IX eine 0,5 proc. Lösung des Pyrins in verschiedenen Mengen zugesetzt:

I.	2 ccm Blutlösung	+ 2 ccm	Aqua destillata.		
II.	2 „ „	+ 2 „	= 20 mg	} Pyrin.	
III.	2 „ „	+ 3 „	= 30 „		
IV.	2 „ „	+ 4 „	= 40 „		
V.	2 „ „	+ 4 „	Aqua destillata.		
VI.	2 „ „	+ 1 „	„ „		
VII.	2 „ „	+ 1 „	= 5 mg	} Pyrin.	
VIII.	2 „ „	+ 2 „	= 10 „		
IX.	2 „ „	+ 4 „	= 20 „		

Diese Proben stehen 20 Stunden im Laboratorium bei 20° C. In keiner Probe ist das Methämoglobinspektrum zu sehen, auch keine Kathämoglobinbildung.

b) Gleiche Proben werden 24 Stunden auf 38° im Wasserbade erwärmt. Proben I, V und VI zeigen unverändertes O_2Hb. In II etwas O_2Hb in der gelben Lösung; Bodensatz aus Kathämoglobin. III: in der gelben Lösung nur eine Spur O_2Hb spektroskopisch nachweisbar. Bodensatz aus Kathämoglobin. IV: in der gelben Lösung so gut wie kein O_2Hb; Bodensatz aus Kathämoglobin. In Probe IX ist nach $^1/_4$ Stunde Methämoglobin spektroskopisch nachweisbar, etwas später in Probe VIII, dann ebenfalls in Probe VII. Nach $2^1/_2$ Stunden ist das Methämoglobinspektrum am stärksten bei VII zu sehen, weniger bei VIII, noch weniger bei IX, weil die Umwandlung des Methämoglobin schon fortgeschritten ist. Die braune Farbe ist am stärksten bei IX, weniger bei VIII, noch weniger bei VII. Nach 24 Stunden ist in IX gelbe Lösung, die kein O_2Hb mehr enthält, und ein Bodensatz vorhanden, der Kathämoglobin ist und sich in Hämochromogen überführen lässt. In VIII und VII ist die Lösung noch röthlich gefärbt; der Bodensatz ist Kathämoglobin.

Versuch 4.

Zu einer 2 proc. stromafreien Katzenblutkörperchenlösung wird eine 0,1 proc. Lösung des Pyrins gegeben, und zwar in folgender Anordnung der Proben:

I.	2 ccm Blutlösung	+ 2 ccm	Aqua destillata.	
II.	2 „ „	+ 1 „	= 1 mg	} Pyrin.
III.	2 „ „	+ 2 „	= 2 „	
IV.	2 „ „	+ 3 „	= 3 „	
V.	2 „ „	+ 4 „	= 4 „	
VI.	2 „ „	+ 4 „	Aqua destillata.	

Die 6 Proben werden auf einer Temperatur von 38° gehalten. Nach $4^1/_2$ Stunden ist bei I bis IV das Spektrum des O_2Hb, bei Probe II—V das des Methämoglobins zu sehen. Nach zwei Tagen ist die Probe I und VI durchsichtig, enthält keinen Bodensatz und weist O_2Hb-Streifen auf. II bis V sind nach zwei Tagen undurchsichtig, die Flüssigkeit zeigt kein Spektrum; der Bodensatz ist in Na_2CO_3 nicht löslich; mit H_2O und $(NH_4)_2S$ versetzt liefert er das Spektrum des Hämochromogens; der Bodensatz war daher Kathämoglobin.

Versuch 5.

2proc. Hühnerblutkörperchenlösung wird mit einer 0,5proc. Lösung des Pyrins auf 38° im Wasserbade erwärmt, und zwar in folgender Anordnung:

I. 2 ccm Blutlösung + 1 ccm Aqua destillata.
II. 2 „ „ + 1 „ = 5 mg }
III. 2 „ „ + 2 „ = 10 „ } Pyrin.
IV. 2 „ „ + 4 „ = 20 „ }
V. 2 „ „ + 4 „ Aqua destillata.

Wie bei Versuch 3b, Proben VII—IX, sind nach $2^1/_2$ Stunden die Methämoglobinstreifen nur bei II zu sehen, bei III und IV viel schwächer. Nach 24 Stunden ist in I und V unverändertes O_2Hb spektroskopisch nachweisbar. Bei IV ist in der gelbrothen Lösung noch O_2-Hb nachweisbar. Auch die Ausfällung von Kathämoglobin ist eingetreten. Nachweis wie vorher. Bei III und II ist die Ausfällung geringer; die Umfärbung in braun ist eingetreten.

Versuch 6.

2proc. Kaninchenblutkörperchenlösung wird mit 0,5proc. Lösung des Pyrins auf 38° erwärmt. Anordnung wie bei Versuch 5. Die Proben II, III und IV zeigen nach $2^1/_2$ Stunden das Absorptionsspektrum des Methämoglobins. Die braune Farbe des Gläschens ist nach $2^1/_2$ Stunden am deutlichsten bei IV, etwas röthlicher ist III, noch kaum sichtbar ist sie bei II. Nach 24 Stunden ist in I und V keine gelbe Lösung, sondern Hämoglobin und nach dem Schütteln intensiv rothes O_2Hb. IV, III und II zeigen Methämoglobinbildung, keine Kathämoglobinbildung. Das Methämoglobin wird in folgender Weise nachgewiesen: Es wurde von den Stromata abgegossen. Durch Zusatz von Na_2CO_3 wird die Farbe der Flüssigkeit röther; die den O_2Hb sehr ähnlichen Streifen des alkalischen Methämoglobins sind sichtbar. Ferner wird in einer Probe das gebildete Methämoglobin durch Blausäure in Cyanhämoglobin und nicht in Cyanhämatin übergeführt: Das Spektrum des Cyanhämoglobins ist deutlich sichtbar.

Versuch 7.

1proc. Meerschweinchenblutsuspension wird mit 1proc. Lösung des Pyrins versetzt ebenso wie bei Versuch 2a. Die Proben bleiben 24 Stunden im Zimmer bei 20° C. stehen. I und VI zeigten O_2Hb-Spektrum, desgleichen II und III. Bei IV ist kaum Methämoglobin eingetreten, in V und VII (mit 3 ccm Pyrin) ist eine Auflösung von Blutkörperchen nicht erfolgt, wohl aber ergiebt der Bodensatz nach Auflösen in destillirtem Wasser O_2Hb, daneben auch Methämoglobin, kein Kathämoglobin. Es ist also Methämoglobinbildung ohne Auflösung der Blutkörperchen erfolgt.

Versuch 8.

1proc. Meerschweinchenblutlösung ergiebt dasselbe Resultat wie Versuch 7. Bei IV ist kein Methämoglobin, bei V und VII etwas Methämoglobin spektroskopisch nachweisbar.

Versuch 9.

Eine $2^1/_2$proc. Katzenblutlösung wurde durch einige kleine Kryställchen von Ferricyankalium in eine Methämoglobinlösung umgewandelt. Mit dieser werden folgende Proben angesetzt und 24 Stunden bei einer Temperatur von 38° gehalten:

I. 5 ccm Methämoglobinlösung + 1 ccm Aqua destillata.
II. 5 „ „ + 1 „ = 10 mg }
III. 5 „ „ + 2 „ = 20 „ } Pyrin.
IV. 5 „ „ + 3 „ = 30 „ }
V. 5 „ „ + 3 „ Aqua dest. + 1 Tr. Na_2CO_3.



Nach 2 Tagen ist in I unverändertes Methämoglobin. In V ist schon nach kurzer Zeit das Spektrum des alkalischen Methämoglobins sichtbar, nach 2 Tagen das des Hämoglobins. In II ist eine rothbraune, in III eine gelbbraune und in IV eine hellgelbe Lösung über einem Niederschlag, der am grössten in IV, geringer in III und noch geringer in II ist. Die Lösung von II und III zeigt die beiden Absorptionsstreifen des alkalischen Methämoglobin, die von IV zeigt kein Spektrum. Der an der Glaswand sitzende Niederschlag in II, III und IV hat bräunliche Farbe und besteht aus Kathämoglobin. Er ist nicht löslich in Wasser mit einem Tropfen Na_2CO_3 und wird durch $(NH_4)_2S$ unter Luftabschluss unter Rothwerden in Hämochromogen übergeführt, dessen Spektrum man sehen kann. Damit ist bewiesen, dass meine Substanz auch aus Methämoglobin Kathämoglobin machen kann.

Ergebniss. Eine neutrale Lösung des salzsauren Salzes des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins weist bei einer Concentration von 1 : 200 bis zu 1 : 3000, d. h. also bei enorm starken Concentrationen, wie sie in vita nie vorkommen können, eine Blutwirkung auf, die natürlich nur extra corpus wahrgenommen wurde. Sie ist eine doppelte und besteht zunächst in Methämoglobinbildung, die an 3 Blutarten, d. h. an Blut vom Vogel (Huhn), Pflanzenfresser (Kaninchen und Meerschweinchen) und Fleischfresser (Katze) nachweisbar war. Bei Katzenblut und Hühnerblut folgt auf das Stadium der Methämoglobinbildung die Kathämoglobinbildung.

Kathämoglobin (KatHb) ist nach R. Kobert und Takayama[1]) ein dem MetHb verwandtes Abbauprodukt des Hb. Es wurde zuerst von V. Arnold[2]) als sogenanntes neutrales Hämatin beschrieben und durch Einwirkung von Chloroform auf eine MetHb-Lösung erhalten. Dieser Angabe von Arnold gegenüber behauptete Formánek[3]), dass dieser durch Einwirkung von Chloroform auf MetHb-Lösung entstandene Körper nicht Hämatin sei. Van Klaveren[4]) betrachtet diesen Körper als ein in der Zusammensetzung nur wenig von Hb verschiedenes Proteïd und nannte ihn KatHb. Nach Takayama[1]) ist KatHb, ebenso wie Hb, MetHb, Hämatin, der Name einer ganzen Gruppe von Substanzen mit ähnlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften. Kathämoglobine können aus dem Blutfarbstoffe durch Einwirkung der verschiedensten Stoffe erhalten werden. Takayama erhielt KatHb durch Einwirkung von Alkohol, Chloroform, Aether, Chloralhydrat, Formaldehyd, Methylalkohol, Jodpräparaten (freies Jod, jodsaure Salze, Isoform, Jothion). Ich constatirte KatHb-Bildung für das salzsaure Salz des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins. Nach mir fand W. Dilling[5]), dass bei der Umwandlung des Hb in Hämochromogen durch Einwirkung von Pyridin, α-Picolin, β-Picolin, α-Lutidin auf Blut als erstes oder Zwischenprodukt ebenfalls KatHb gebildet wird.

1) Masao Takayama, Beiträge zur Toxikologie. Stuttgart 1905. Mit einem Vorworte von R. Kobert.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 29. S. 78—85. 1899.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 29. S. 416—422. 1900.

4) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 33. S. 293—309. 1901.

5) Walter Dilling, Atlas der Krystallformen und der Absorptionsbänder der Hämochromogene. Mit einem Vorworte von R. Kobert. Stuttgart (Enke) 1910.

Der von mir mit dem salzsauren Salze des 2,5-Methyl-Phenylhydrazinopyrins im Blut von der Katze und vom Huhn erhaltene Niederschlag weicht zwar in der Löslichkeit von dem KatHb Takayama's ab. Takayama's KatHb ist löslich in sehr verdünnten Alkalien (NaOH, $NH_4 \cdot OH$), in Ammoniumcarbonat, in Natriumcarbonat, in Cyankalium, Schwefelammonium, während der von mir erhaltene Niederschlag nur in Schwefelammonium löslich ist. Die Ueberführbarkeit dieses Niederschlags durch Schwefelammonium in Hämochromogen spricht aber dafür, dass die von mir aus dem Blutfarbstoff erhaltene Substanz zu der Gruppe von Stoffen gehört, die Takayama als KatHb bezeichnet.

Takayama wies unter R. Kobert auch nach, dass unter Einfluss ein und desselben Giftes keineswegs bei allen Blutarten KatHb-Bildung eintritt, sondern dass in dieser Beziehung gewaltige Unterschiede vorhanden sind. Das jodsaure Kalium wandelt nach Takayama z. B. das Blut des Hundes in MetHb, das der Katze, das sich in dieser Beziehung am empfindlichsten von allen Blutarten erwies, aber in KatHb um. Meine Versuche mit einer ganz anderen Substanz als Takayama sie in Händen hatte, bestätigen jenen Ausspruch des japanischen Forschers. Ich konnte mit dem salzsauren Salz des Methylphenylhydrazinopyrins nur bei Katzenblut und Hühnerblut KatHb-Bildung constatiren, bei Meerschweinchen- und Kaninchenblut dagegen nur MetHb-Bildung.

KatHb-Bildung kann primär und secundär erfolgen, d. h. direct aus O_2Hb entstehen, oder es bildet sich erst MetHb und dann geht dieses in KatHb über. Meine Substanz bildet bei Katzen- und Hühnerblut erst MetHb und daraus erst secundär KatHb. Auch aus einer MetHb-Lösung schied meine Substanz einen Niederschlag von KatHb aus. Diese Doppelwirkung auf den Blutfarbstoff konnte bei Katzenblut noch bei einer Verdünnung von 1:3000 durch meine Substanz erzielt werden.

Mit R. Kobert schliesse ich aus allen angeführten Eigenschaften des KatHb, dass es mit MetHb nahe verwandt sein muss. Vom pharmakologischen Standpunkte aus möchte man es geradezu als die unlösliche Modification des Methämoglobins bezeichnen. Ob die Ansicht von van Klaveren, dass es einen geringeren Eisengehalt hat als Hämoglobin und Methämoglobin, für das Katzenkathämoglobin zutrifft, ist R. Kobert zweifelhaft, da er in der vom Kathämoglobin abfiltrirten Flüssigkeit des Katzenblutes kein abgespaltenes Eisen nachzuweisen vermochte. van Klaveren's Behauptung bezieht sich nämlich nicht auf Katzenkathämoglobin. Wohl aber ist der Ansicht desselben Autors, dass beim Uebergang von Methämoglobin in Kathämoglobin nur eine Atomverschiebung im Molekül stattfinde, beizupflichten. Für das Katzenkathämoglobin dürfte dies wohl sicher der Fall sein. In letzter Zeit hat sich namentlich W. Dilling[1])

1) W. Dilling, Spektraltafeln der Absorptionsbänder der Blutfarbstoffe. Stuttgart 1911. — Siehe ferner Franz Müller in Bd. 1 des Handbuches der Biochemie von C. Oppenheimer, Jena 1908 und B. v. Reinbold im Biochem. Handlexikon von Abderhalden. Bd. 6. S. 207. Berlin 1911.



auf Veranlassung von R. Kobert mit dem Kathämoglobin beschäftigt. Ihm verdanken wir auch die Ausmessung und Abbildung der Absorptionsstreifen dieser Substanz im sichtbaren und unsichtbaren Theile des Spektrums.

Die Blutwirkung des salzsauren Salzes des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins kommt wohl unzweifelhaft der Phenelhydrazincomponente zu; denn Antipyrin ist ungiftig, und Phenylhydrazin ist ein Blutgift, das den Blutfarbstoff ähnlich wie Hydrazin, Hydroxylamin und Anilin angreift. Gelegentlich der Untersuchung meines erst MetHb, dann KatHb bildenden Pyrins prüfte ich die von Georg Hoppe-Seyler[1]) angegebenen Untersuchungen über die Einwirkung des salzsauren Phenylhydrazins auf Blut nach. Nach ihm folgt auf das Stadium der MetHb-Bildung eine weitere Zersetzung des Blutfarbstoffes; die Lösung färbt sich braun, und mit dem Spektroskop sind die MetHb-Streifen nicht mehr nachweisbar. Dafür soll sich ein Farbstoff mit scharfen Absorptionsstreifen bilden, der sehr leicht in eine andere nicht durch scharfe Absorption gekennzeichnete Substanz übergeht. Da ich nun durch das salzsaure Salz meines Pyrins MetHb- und dann KatHb-Bildung bekommen hatte, untersuchte ich, ob das von Hoppe-Seyler beschriebene Umwandlungsprodukt auch KatHb sei. Meine Versuche ergaben, dass auch hier das O_2Hb aus seinen Lösungen zum Theil ausgefällt wird; da der Bodensatz hier jedoch beim Versetzen mit Na_2CO_3 und Schütteln das O_2Hb-Spektrum giebt, kann er nicht aus demselben Kathämoglobin wie bei meiner Substanz bestehen, sondern muss ein näher zum Methämoglobin stehendes Umwandlungsprodukt darstellen. Gerade in Bezug auf die Löslichkeit im Natriumcarbonat sind nämlich die verschiedenen Kathämoglobine nicht etwa alle gleich.

b) Thierversuche.

1. Versuche mit Fröschen.

I. Ein mittelgrosser Frosch (Esculenta) erhält 1 Uhr Mittags 1 ccm einer 5proc. Lösung = 0,05 g subcutan. 1 Uhr 10 Minuten: der Frosch liegt bereits wie todt. Das Herz schlägt noch ganz schwach. 2 Uhr 30 Minuten: der Frosch wird todt vorgefunden. Er ist unter Lähmungserscheinungen gestorben.

II. Ein kleiner Frosch erhält 4 Uhr 45 Minuten 1 ccm einer 1proc. Lösung = 10 mg. 6 Uhr 55 Minuten: der Frosch ist ganz gelähmt. Das Herz schlägt noch, aber schwach. 8 Uhr: der Frosch ist todt.

III. Ein kleiner Frosch erhält 4 Uhr 45 Minuten 2 ccm einer 1proc. Lösung = 20 mg. 5 Uhr 15 Minuten: er ist ganz gelähmt. Das Herz ist unerregbar, steht in Diastole still.

IV. Zwei Frösche erhalten 10 Uhr 15 Minuten je 1 ccm einer 0,5proc. Lösung = 5 mg subcutan. 12 Uhr: sie sind nicht mehr im Stande, sich umzudrehen und können nur noch uncoordinirte, zuckende Bewegungen ausführen. Der eine Frosch scheint todt. Das Herz wird freigelegt; es schlägt noch langsam, aber regelmässig und auch noch leidlich kräftig. Auf mechanische Reize reagirt der Frosch nicht mehr, wohl aber lösen elektrische Reize, die über dem Rückenmark auf die Haut applicirt werden, kräftige Zuckungen der hinteren Extremitäten aus, wodurch bewiesen ist, dass nicht

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 9. S. 34. 1884.



etwa curareartige Wirkung vorliegt. Bis zum folgenden Morgen persistirt der Herzschlag. Der andere Frosch liefert dasselbe Ergebniss.

Ergebniss: Diese Versuche zeigen, dass meiner Substanz die reizende Wirkung, die Pyramidon, Antipyrin, Thiopyrin, Selenopyrin usw. auf das Nervensystem besitzen, wenigstens für Esculenten abgeht. Sie wirkt in einer Menge von 5 mg pro 40—50 g Frosch, d. h. von 1 : 10 000 Frosch primär lähmend, und zwar ist diese Lähmung keine periphere, sondern eine centrale. Das Herz wird bei dieser Dose auch mit geschädigt. Die Wirkung auf das Herz tritt aber bei der kleinsten tödtlichen Dose gegenüber der auf das Centralnervensystem zurück. Das Herz ist bei gerade eben letaler Dose das ultimum moriens.

2. Versuche an Warmblütern.

I. Ein acht Wochen altes Kaninchen von 620 g Gewicht erhält 4 Uhr 40 Minuten 0,1 g subcutan. 6 Uhr: das Kaninchen stirbt unter Lähmungserscheinungen. Das Herz steht still. Blut ist nicht geronnen. Anatomische Veränderungen sind nicht vorhanden. Der Harn ist nicht blutig oder sonstwie verfärbt; er ist auch eiweissfrei; also eine schwere, die Niere schädigende Substanz liegt nicht vor.

II. Ein weisses Kaninchen von 635 g Gewicht erhält 5 Uhr 15 Minuten 0,05 g subcutan. Am nächsten Morgen lebt es und frisst es. Am darauf folgenden Tage ebenso. Der Harn ist eiweissfrei. Die Substanz ist mit Mayer's Reagens darin nachweisbar.

III. Eine mittelgrosse Katze erhält 11 Uhr 40 Minuten 0,1 g subcutan. 11 Uhr 50 Minuten: sie ist sehr unruhig. 12 Uhr 10 Minuten: die Katze macht den Eindruck, als ob sie betrunken ist und Halluzinationen hat, fühlt sich dabei scheinbar aber sehr wohl. Am nächsten Morgen ist sie wieder ganz normal. Sie erhält nun 10 Uhr 15 Minuten 0,2 g der Substanz. Auch diese Menge verträgt sie ohne auffallende Erscheinungen.

Ergebniss: Das Blut eines tödtlich vergifteten Kaninchens erwies sich als normal, wodurch bewiesen ist, dass bei dieser Thierspezies selbst letale Dosen das Blut nicht verändern. Ob bei noch höheren Dosen bei der Katze eine Wirkung auf Blut intra vitam vorhanden ist, wurde nicht untersucht, ist aber auch ohne Interesse. Bei Dosen, die ärztliches Interesse haben, ist sicher bei keiner Thierart und auch nicht beim Menschen eine Blutzersetzung zu befürchten. Meine Blutversuche auf S. 627—630 beziehen sich alle auf entnommenes Blut, dem Gift zugesetzt wurde. Im Uebrigen wurde, wie am Kaltblüter, auch bei Warmblütern eine lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem beobachtet.

2. Jodmethylat des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins.

Das Jodmethylat des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins wird, wie die Jodalkylate aller anderen Pyrine, durch Behandeln des Pyrins mit Jodmethyl erhalten. Es hat folgende Formel:

```
              NC6H5
             /     \
 J  \       /       \                      C6H5
     > · N             C · N(CH3) — N  <
CH3 /      ||          ||                  CH3
        CH3 · C ——————— CH
```

Das Jodmethyl addirt sich dabei zu dem Pyrin und zwar in der Weise, dass das Jodatom zu dem N in 2-Stellung, das Alkyl zu dem in 2,5-Stellung befindlichen N-Atom tritt.

Das Jodmethylat krystallisirt aus heissem Wasser in weissen Blättchen vom Schmelzpunkt 191° C. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, unlöslich in Aether, Ligroin, Benzol, Petroläther. Die wässerige Lösung reagirt neutral.

Das Jodmethylat des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins kann ebenfalls wie das Chlorhydrat auch als Derivat des Phenylhydrazins aufgefasst werden, wie deutlicher die folgende Schreibweise der Formel ergibt:

$$\begin{matrix} JN_2H_{12}C_{11} \diagdown & & \diagup C_6H_5 \\ & N-N & \\ H_3C \diagup & & \diagdown CH_3 \end{matrix}$$

In dem Jodmethylat sind nicht wie in dem Chlorhydrat nur drei, sondern sämmtliche vier an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatome ohne Doppelbindung durch organische Radicale ersetzt. Solche Derivate des Phenylhydrazins sind zwar bekannt, wie z. B. das Tetraphenylhydrazin $\begin{matrix} C_6H_5 \diagdown & & \diagup C_6H_5 \\ & N-N & \\ C_6H_5 \diagup & & \diagdown C_6H_5 \end{matrix}$, aber nicht pharmakologisch untersucht worden. Es war daher von Interesse, auch das Jodmethylat noch zu untersuchen. Das Ergebniss der Versuche war, dass das Jodmethylat ganz andere pharmakologische Wirkungen besitzt als das Chlorhydrat.

a) Blutversuche.

1. Mit Kaninchenblut.

Versuch 1.

Zu einer 5proc. Kaninchenblutkörperchensuspension wird eine 1proc. wässerige Lösung des Jodmethylats in verschiedenen Mengen gesetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

I. 5 ccm Blutkörpermischung + 1 ccm physiologischer NaCl-Lösung
II. 5 „ „ + 1 ccm } Jodmethylat = 10 mg
III. 5 „ „ + 1 ccm } Jodmethylat = 20 „

Versuch 2.

Zu einer 1proc. Kaninchenblutlösung wird von einer 1proc. Lösung des Jodmethylats gesetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur gelassen.

I. 5 ccm Blutlösung + 1 ccm aqua destillata
II. 5 „ „ + 1 ccm } Jodmethylat = 10 mg
III. 5 „ „ + 2 ccm } Jodmethylat = 20 „

Versuch 3.

I. 5 ccm Kaninchenblutkörperchenlösung + 5 ccm aqua destillata
II. 5 „ „ + 5 „ Jodmethylat

24 Stunden bei Temperatur von 38—40°.

Das Resultat der drei mit Kaninchenblut angestellten Versuche war: Gegenüber den Controllen konnte ein Unterschied nach 24 Stunden Einwirkung auch in der Wärme und bei starker Concentration nicht wahrgenommen werden.



2. Mit Katzenblut.

Versuch 1.

a) Eine 1 proc. Katzenblutsuspension wird mit folgenden Mengen einer 1 proc. Lösung des Jodmethylates versetzt:

I. 2 ccm Blutmischung + 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung
II. 2 „ „ + 1 ccm } Jodmethylat 1 proc. Lösung.
III. 2 „ „ + 2 ccm } Jodmethylat 1 proc. Lösung.

Die Proben bleiben 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

b) Dieselbe Anordnung; nur bleiben die Proben 24 Stunden lang auf einer Temperatur von etwa 38°.

Versuch 2.

Eine 1 proc. Katzenblutlösung wird mit folgenden Mengen einer 1 proc. Lösung des Jodmethylates versetzt.

I. 2 ccm Blutmischung + 2 ccm aqua destillata
II. 2 „ „ + 1 ccm } Jodmethylat 1 proc. Lösung.
III. 2 „ „ + 2 ccm } Jodmethylat 1 proc. Lösung.

Die Proben bleiben 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

b) Dieselbe Anordnung; nur bleiben die Proben 24 Stunden lang auf einer Temperatur von 38° C.

Auch bei den vier Versuchsreihen mit Katzenblut konnte in den Gläschen mit Gift nach 24 Stunden Einwirkung kein Unterschied gegenüber den Controllgläsern nachgewiesen werden.

Trotzdem das Jodmethylat als ein Derivat des Phenylhydrazins aufgefasst werden kann, und trotzdem das salzsaure Salz des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins eine Blutwirkung aufweist, hat also das Jodmethylat keine Blutwirkung. Dieser Widerspruch findet unten seine Erklärung.

b) Thierversuche.

I. Ein grösserer Frosch (Temporaria) erhält 11 Uhr 30 Minuten 1 ccm einer 1 proc. Lösung = 10 mg Jodmethylat subcutan. Nach 5 Minuten Puls 56 in der Minute. Der Frosch macht noch Schwimmbewegungen, noch nach einer Stunde. 5 Uhr: Der Frosch ist todt.

II. Ein etwas kleinerer Frosch erhält 11 Uhr 30 Minuten 2 ccm einer 1 proc. Lösung = 20 mg Jodmethylat. Nach 5 Minuten Puls 48 in der Minute. Er macht keinerlei Abwehrbewegung und keinerlei Spontanbewegung. In Wasser geworfen macht er keinerlei Schwimmbewegungen, sondern bleibt, wie man ihn hinlegt, liegen. Nach Freilegung des Nervus ischiadicus wird festgestellt, dass derselbe mit dem Dubois'schen Schlittenapparat selbst bei einem Rollenabstand von 15 cm (starkes Chromsäureelement) keine Zuckungen ergiebt, während normale Nerven dies schon bei einer viel grösseren Entfernung thun. Es ist eben das Endstück der Nerven unerregbar geworden, wie dies für Curare charakteristisch ist. In Folge dessen giebt Reizung des Rückenmarkes keinerlei Bewegungen. Nach einer Stunde ist der Herzschlag 22 Mal in der Minute nicht allzu kräftig. 5 Uhr: Der Frosch ist todt.

Ergebniss: Das Jodmethylat besitzt keine Wirkung auf Blut und wohl keine Wirkung auf das Centralnervensystem wie das Chlorhydrat des 2,5-Methylphenylhydrazinopyrins. Dafür weist das Jodmethylat eine periphere Nervenwirkung auf, nämlich eine curareartige Lähmung der peripheren motorischen Nervenendigungen.



3. Vergleich des pharmakologischen Untersuchungsergebnisses beider Substanzen.

Die beiden von mir untersuchten Substanzen weisen eine ganz verschiedene Wirkung auf. Tappeiner[1]) hat schon früher auf die wechselnde Wirkung von Pyrazolonderivaten hingewiesen. Durch das verschiedene Halogenatom kann die Verschiedenheit der Wirkung wohl kaum bedingt sein. So hat z. B. das von Tappeiner untersuchte Jodmethylat des 1-Phenyl-3,5-Dimethylpyrazols dieselbe Wirkung wie das Chlormethylat. Die Anwesenheit des verschiedenen Halogenatoms wird also ebenso wie bei diesen Substanzen auch bei den von mir untersuchten keine Unterschiede in der Wirkung bedingen. Es dürfte überhaupt schwer fallen, die Unterschiede in der Wirkung beider Substanzen aus ihrer Auffassung als Pyrazolonderivate zu erklären. Einleuchtend wird jedoch die Verschiedenheit der Wirkung beider Substanzen, wenn man sie nicht als Pyrazolone, sondern als Derivate des Phenylhydrazins auffasst, denn das Phenylhydrazin ist ein Blutgift, ebenso wie Hydrazin. Die Wirkung kommt also nicht der Phenylgruppe zu, sondern den an N gebundenen reduzirend wirkenden H-Atomen. Werden die H-Atome im Phenylhydrazin durch Alkyle und Acyle ersetzt, so ist eine relative Entgiftung des Phenylhydrazins zu erkennen, und zwar ist die Entgiftung eine schrittweise. Je mehr solcher H-Atome durch organische Radicale ersetzt sind, um so mehr ist die Giftwirkung vermindert. So wirkt z. B. Diacetylphenylhydrazin weniger giftig als Monoacetylphenylhydrazin und dies wieder weniger giftig als Phenylhydrazin[2]). Aber alle bisher pharmakologisch untersuchten Derivate erwiesen sich noch als Blutgifte, denn alle enthielten wenigstens ein H-Atom an N gebunden. Von Heinz[3]) ist die Vermuthung ausgesprochen worden, dass vielleicht Körper, in denen auch das letzte H-Atom des basischen Restes des Phenylhydrazins durch ein organisches Radical ersetzt wäre, ganz ungiftig sein könnten. Solche Körper waren bisher zwar bekannt, sind aber nicht pharmakologisch untersucht. Das von mir dargestellte Jodmethylat ist nun ein solches Phenylhydrazinderivat, das keine NH-Gruppe mehr besitzt und auch keine Doppelbindung an einem N besitzt. Man kann das Phenylhydrazinderivat kurz so schreiben:

$$\begin{matrix} JN_2H_{12}C_{11} \searrow & & \nearrow C_6H_5 \\ & N - N & \\ H_3C \nearrow & & \searrow CH_3 \end{matrix}$$

Die Annahme von Heinz ist aber nur zum Theil richtig; die Substanz hat zwar keine Wirkung auf Blut mehr und weist wohl keine centrale Nervenwirkung mehr auf wie das Chlor-

1) Tappeiner und Canné. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 28. S. 294.

2) Vgl. S. Fränkel, Arzneimittelsynthese. 2. Aufl. S. 211 u. 212. 1906.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1890. Nr. 3. Virchow's Archiv. Bd. 122. S. 114.

hydrat des Pyrins, das noch eine NH-Gruppe besitzt, wie folgende Formel ergiebt:

$$\begin{array}{l} ClN_2H_{12}C_{11} \diagdown \quad\quad \diagup C_6H_5 \\ \quad\quad\quad\quad\quad N-N \\ \quad\quad\quad H \diagup \quad\quad \diagdown CH_3 \end{array}$$

Das Jodmethylat hat aber dafür eine periphere curareartige Nervenwirkung. Ob diese allerdings dem vollständig substituirten Phenylhydrazin oder dem Körper als Pyrazolon zukommt, ist damit noch nicht beantwortet.

Man nimmt für gewöhnlich an, dass die meisten Curarewirkung aufweisenden Substanzen in ihrer Struktur ein fünfwerthiges N-Atom enthalten; daher gehören die Ammoniumbasen[1]) zu den Körpern mit Curarewirkung. Nun besitzt allerdings das Jodmethylat in 2-Stellung ein fünfwerthiges N-Atom,



aber das salzsaure Salz besitzt ebenso ein fünfwerthiges N-Atom und müsste danach ebenfalls Curarewirkung aufweisen. Das ist aber nicht der Fall. Da ferner Antipyrin und viele Derivate ein solches fünfwerthiges N-Atom enthalten, aber keine Curarewirkung besitzen, ist wohl kaum anzunehmen, dass die Curarewirkung des Jodmethylates durch das in 2-Stellung vorhandene fünfwerthige N-Atom begründet ist. Ausserdem kommt für Curarewirkung die Fünfwerthigkeit des N als solche nicht unbedingt in Betracht, das Massgebende ist, dass eine quarternäre Verbindung vorliegt, d. h. dass vier Valenzen des N an C gebunden sind[2]). Diese Anforderungen erfüllen die beiden von mir untersuchten Substanzen mit dem N in 2-Stellung nicht. Wohl aber weist das Jodmethylat vier an Stickstoff gebundene C-Atome auf; allerdings sind diese nicht an ein N-Atom, sondern an die Gruppe —N—N— gebunden.

$$\begin{array}{l} \equiv C \diagdown \quad\quad \diagup C \equiv \\ \quad\quad\quad N-N \\ \equiv C \diagup \quad\quad \diagdown C \equiv \end{array}$$

Das salzsaure Salz des Methylphenylhydrazinopyrins besitzt dagegen keine vier an Stickstoff gebundene C-Atome, sondern nur drei, und wirkt daher nicht curareartig.

$$\begin{array}{l} \equiv C \diagdown \quad\quad \diagup C - \\ \quad\quad\quad N-N \\ \quad H \diagup \quad\quad \diagdown C \equiv \end{array}$$

Ich möchte daher zu dem Schluss kommen, dass die Curarewirkung durch die vier an die —N—N-Gruppe gebun-

1) Auch Phosphonium-, Arsonium- und Stiboniumbasen besitzen Curarewirkung, ebenso die eigenartigen basischen Verbindungen des Platinchlorids mit Ammoniak mit vielen Ammoniakgruppen im Molekül.

2) Vgl. R. Kobert, Lehrb. d. Intoxikationen. Bd. 2. S. 1183.



denen C-Atome bedingt und erklärt wird. Damit erfährt dann die bisherige Annahme für den Zusammenhang zwischen Curarewirkung und chemischer Struktur insofern eine Erweiterung, als die vier C-Atome nicht an ein N-Atom gebunden zu sein brauchen, sondern überhaupt an Stickstoff, also entweder an ein N-Atom oder an einen N-Complex. Da das von mir dargestellte Jodmethylat wohl der erste solche pharmakologisch untersuchte Körper ist, der vier C-Atome nicht an ein N-Atom, sondern an einen solchen N-Complex, hier an die —N—N-Gruppe, gebunden enthält, liegen bisher keine weiteren bestätigenden Untersuchungen für meine Annahme vor. Körper mit anderem N-Complex und vier daran gebundenen C-Atomen, wie die die Gruppe

$$\begin{matrix} \equiv C \\ \equiv C \end{matrix} \!\!> N-N=N-N <\!\! \begin{matrix} C \equiv \\ C \equiv \end{matrix}$$

enthaltenden Tetrazone, sind nicht untersucht. Man darf aber wohl vermuthen, dass alle Hydrazinderivate, die vier organische Radicale mit je einem an die —N—N-Gruppe gebundenen C-Atom enthalten, die Curarewirkung ebenso aufweisen werden wie die Ammoniumbasen mit vier an ein einziges N-Atom gebundenen C-Atomen.

Da ferner das Jodmethylat als ein vollständig durch vier Radicale substituirtes Hydrazinderivat keine Blutwirkung besitzt, ist zu vermuthen, dass alle in gleicher Weise substituirten Derivate des Hydrazins keine Blutgifte sein werden.

Ich werde mich bemühen, für die Richtigkeit meiner Theorien weiteres Beweismaterial zu erbringen.

XLVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin
(Dir.: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Die Beeinflussung des Elektrocardiogramms durch indifferente und differente Bäder.

Von

Dr. **M. Rheinboldt** (Kissingen) und Dr. **Mieczystaw Goldbaum** (Warschau).

(Mit 1 Abbildung im Text)

In Bezug auf die — oft nachweisbar günstige — Beeinflussung der Circulation durch Bäder darf es heute auf Grund mannigfacher physiologischer und klinischer Beobachtung als erwiesen gelten, dass der wesentlichste Factor hierbei in einer Wirkung auf das „periphere Herz" beruht. Es ist ja auch leicht verständlich, dass die starke, thermische — bzw. die durch die Luftbläschen des Kohlensäure- und Sauerstoffbades gesetzte mechanische — Hautreizung die Circulation in der Peripherie stark beeinflussen muss.

Diese periphere Beeinflussung muss bei der innigen Abhängigkeit, in der alle Theile des Circulationssystems von einander stehen, nothwendiger Weise auch auf das eigentliche „centrale Herz" zurückwirken. Wir werden also von vornherein annehmen können, dass durch Bäder auch die Herzthätigkeit abgeändert wird, aber ehe wir die Bäderwirkung auf die Gefässe nicht in allen Einzelheiten genau kennen, werden wir unmöglich abschätzen können, was von der Bäderwirkung auf das Herz auf eine directe Beeinflussung zurückzuführen ist und was nur eine indirecte Beeinflussung als Folge der Aenderung im peripheren Gefässsystem ist.

Trotzdem dürfte es von höchstem Interesse sein, zu sehen, in welcher Weise die Thätigkeit des Herzens durch Bäder beeinflusst wird, wobei es vorläufig als gleichgültig angesehen werden kann, ob diese Aenderung der Thätigkeit des Herzens unmittelbar oder erst mittelbar durch Beeinflussung der Gefässe hervorgerufen ist.

Nun ist aber von Nicolai in überzeugender Weise gezeigt worden, dass eine Modification der Herzthätigkeit selbst nur mit Hilfe des Elektrocardiogramms nachgewiesen werden kann, und wir folgten daher gern einer Aufforderung von Prof. Nicolai, die Wirkung indifferenter und differenter Bäder mit Hilfe des Elektrocardiogramms zu studiren.

I. Methodik.

Zwei Untersuchungsanordnungen kamen zur Verwendung:

I. Aufnahme des Elektrocardiogramms vor und im Bad.

Die ausgekleidete, vorläufig mit Decken zugedeckte Versuchsperson hatte an beiden Händen Handschuhe, die aus Stoffdrahtgeflecht gefertigt,

mit isolirten Kabeln metallisch verbunden und gut mit Salzwasser durchfeuchtet waren. Ueber die Handschuhe wurden Gummihüllen gezogen, die bis an die Achselhöhle reichten. Sodann wurde der Arm, von der Hand anfangend, mit einer Gummibinde (Esmarch) unter sanftem Druck gewickelt, der Druck bloss in den Achselhöhlen etwas verstärkt. Dadurch wurde erreicht, 1. dass die Handschuhelektroden straff am Arm anlagen, 2. dass das Eindringen von Badewasser und somit eine leitende Verbindung desselben mit den Handschuhen unmöglich war. Im Apparatenzimmer, dessen Edelmann'sches Galvanometer (grosses Modell) durch eine Drahtleitung mit dem Badezimmer bzw. dem Badenden verbunden war, wurde nun nach vorangegangener Aichung der Fadenempfindlichkeit von der so vorbereiteten Versuchsperson das Elektrocardiogramm aufgenommen. Selbstverständlich wurde nach Möglichkeit dafür gesorgt, dass der Patient auf dem Liegestuhl dieselbe Körperlage einnahm, wie später im Bad („Aufnahme vor dem Bad"). Nun stieg die Versuchsperson in das entsprechend temperirte bzw. mit den Gas entwickelnden Zusätzen versehene Bad (Kupferwanne) und wurde dort in eine bequeme Lage gebracht, welche sie während der ganzen Dauer des Bades einzuhalten hatte. Um wenigstens einige Elektrocardiogramme vor und im Bad in genau gleicher Körperlage zu erhalten, wurde einige Male die Aufnahme vor dem Bad bei der in der leeren Wanne auf Decken gelagerten und zugedeckten Versuchsperson gemacht und erst dann das Bad eingelassen. Sobald der Patient im Bade war, wurde nun möglichst sofort eine Aufnahme des Elektrocardiogramms gemacht und diese in möglichst periodischen Zwischenräumen wiederholt („Aufnahme im Bad"). Die Aufnahme des Elektrocardiogramms wurde in Ableitung I (rechter Arm, linker Arm) vorgenommen. Die Galvanometerempfindlichkeit wurde so gewählt, dass der Ausschlag des Fadens 5 bzw. 6 cm betrug.

Diese Aichung wurde vor und nach jeder Aufnahme mit peinlicher Sorgfalt ausgeführt. Zur Controlle etwaiger Aenderungen des Körperwiderstandes zwischen den beiden Elektroden (was beispielsweise durch Eindringen von Badewasser in die Gummihüllen oder schon durch die veränderten Potentialverhältnisse des Körpers im Bad eintreten konnte) wurden bei einem grossen Theil der Versuche Messungen eines bestimmten Theiles des Ruhestromes (R in den Tabellen) vor oder nach, oder auch vor und nach jeder Aufnahme in folgender Weise vorgenommen. Der Fadenkreis lag zum Körperkreis im Nebenschluss. Es wurde nun durch den Faden derjenige Stromantheil des Körperstromes geschickt, der sich ergab, nachdem in den Nebenschluss 0,01 Ohm gestöpselt und dem Hauptschluss 10 Ohm vorgeschaltet waren. Veränderungen des von diesem Strom bewirkten Ausschlages liessen unter der Voraussetzung constanter Fadenempfindlichkeit auf Widerstands- bzw. Potentialänderungen schliessen.

Diese Methode hat den Vorzug, die Schwankungen des Elektrocardiogramms im Verlauf des Bades zur Anschauung zu bringen. Andererseits ist ein störendes Moment der Auftrieb des Wassers, welcher es erschwert, dass der Körper, besonders die oberen Extremitäten, in eine

stabile Lage kommen, welche jedwede active Bethätigung der Musculatur ausschliesst. Wir haben uns durch Festbinden der Arme in einer bestimmten Gleichgewichtslage zu helfen gesucht. Die verminderte Stabilität der Körperlage hat natürlich leicht feine und grobe Zitterbewegungen zur Folge, welche bekanntermaassen das Elektrocardiogramm bis zur Unleserlichkeit entstellen können. So schien es in einer zweiten Serie von Versuchen geboten, unter Umgehung der Untersuchung während des Bades, sich auf Untersuchung vor und nach dem Bade zu beschränken.

II. Aufnahme des Elektrocardiogramms vor und nach dem Bad.

Die Versuchsperson befand sich, leicht angekleidet und zugedeckt, in genau bestimmter Lage auf einem Liegestuhl im Apparatenzimmer. An dessen Seiten befanden sich Becken mit temperirtem Wasser, in welche die Hände tauchten. Aufnahme des Elektrocardiogramms Ableitung I nach vorangegangener Aichung. Die letzte entsprach, wo dies in den Tabellen nicht anders angegeben ist, in diesen Versuchen stets einem Ausschlag von 5 cm. Die Versuchsperson begab sich darauf in das wenige Schritte entfernte, in derselben Etage gelegene Badezimmer, legte dort die Kleidung ab, wurde dem Bade unterzogen, danach leicht frottirt, oberflächlich angekleidet, in Decken gehüllt und nach dem Apparatenzimmer geführt. Nach völliger Beruhigung der Herzthätigkeit (Pulscontrolle) folgte eine zweite Aufnahme des Elektrocardiogramms in genau derselben Körperlage. Meist nach einer halben Stunde fand eine dritte Aufnahme statt. Dass jede überflüssige Bewegung und Erregung der Versuchsperson vermieden wurde, dass die Baderäume richtig erwärmt waren, dass die Aufnahme des Elektrocardiogramms niemals in erregtem Zustande erfolgte, dass sorgfältige Pulscontrolle geübt wurde, ist wohl selbstverständlich, ebenso, dass die Fadenempfindlichkeit in allen Versuchen controllirt wurde.

Mit den beiden genannten Methoden wurden im Ganzen weit mehr als 200 elektrocardiographische Bestimmungen vorgenommen, die sich auf mehr als 170 Badeversuche vertheilen. Von diesen dienten 48 zu der vorliegenden Arbeit, nachdem die übrigen als nicht einwandsfrei ausgeschieden waren, was bei einer so schwierigen und zu so vielen Fehlerquellen Veranlassung gebenden Methode (Veränderlichkeit der Fadenempfindlichkeit usw.) nicht weiter verwundern kann. Die hinter „No.“ stehenden Zahlen bezeichnen die Versuchsnummer; die darunter stehenden Ziffern die einzelnen zu dem Versuch gehörigen Elektrocardiogrammcurven in ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge. Die in der Reihenfolge der Ziffern fehlenden Nummern entsprechen den Curven, die wegen nicht gleichartiger Versuchsbedingungen (Aufnahme im bzw. nach dem Bad, wechselnde Benutzung des Condensators oder der Fernleitung nach dem Badezimmer) für den betreffenden Versuch ausgeschieden wurden. Zum Theil wurden diese Curven in anderen Tabellen, welche im nachstehenden Text als „Parallelversuche“ bezeichnet werden, in denen sie unter gleichartigen Bedingungen auftreten, wieder benutzt. Zusammen mit 8 Parallelversuchen wurden die 48 Versuche in 56 Tabellen wieder-



gegeben. Von den so dargestellten 56 Versuchen wurden No. 1—16 einschliesslich von uns beiden gemeinschaftlich im Frühjahr 1910, No. 17 bis 40 einschliesslich von Dr. Rheinboldt im Frühjahr 1911, No. 41 bis 56 von Dr. Goldbaum im Sommer 1910 aufgenommen. Innerhalb dieser Gruppe ist die Nummerirung chronologisch. Die Ausmessung und Ausrechnung von No. 1—40 erfolgte durch Dr. Rheinboldt, von No. 41 bis 56 durch Dr. Goldbaum.

Die Ableitung war stets, wie bemerkt, die Ableitung I. Wenn der Condensator benutzt wurde, ist dies in den Tabellen jedes Mal angegeben.

In allen Curven wurde die J-Zacke gemessen. Sofern sie einwandsfrei messbar waren, wurden die A- und F-Zacke, sowie auch die Ja- und Jp-Zacke gemessen. Die Zahlen in den Tabellen unter A, J und F, Ja und Jp sind in Millimetern angegeben, wobei die Zahl stets das Mittel aus allen auf der Curve befindlichen Zacken, mindestens in der Zahl von zehn, darstellt. Nur wo grosse Unterschiede bestanden, wurde die Höhe der niedrigsten und höchsten Zacke angegeben. Die Zahlen unter Revolutio cordis, Präsystole und Systole bezeichnen die in Secunden berechnete Dauer. Wo keine Zahlen angegeben sind (besonders bei der Präsystole), waren die Messungen nicht exact durchführbar.

I. Süsswasserbäder von indifferenter Temperatur.

A. Versuche vor und im Bad.

Versuch No. 3. Helene E. 17jährige Glasarbeiterin. Diagnose: Influenza. Befund: kein Fieber. Feines Rasseln über beiden Lungenspitzen. Puls voll, kräftig, regelmässig, 80 pro Minute. Spitzenstoss im 5. Intercostalraum innerhalb der Mamillarlinie. Dämpfung normal. Ueber allen Ostien systolisches Geräusch. 2. Ton accentuirt, besonders über der Aorta. Zur Zeit der Badeversuche in ganz befriedigender Gesundheit. Herz normal sufficient.

Versuch No. 8. Berta U. 23 Jahre altes Hausmädchen. Diagnose: Lungenspitzenkatarrh. Klagt über Husten seit 2 Monaten, wird schnell müde, Schwierigkeit des Treppensteigens. Befund: kein Fieber. Ueber der rechten Lungenspitze Dämpfung. Spitzenstoss im 5. Intercostalraum innerhalb der Mamillarlinie. Herzgrenzen normal. Ueber allen Ostien systolisches Geräusch. Puls 70, normal. Hämoglobin 75 pCt. Blutdruck normal. Herz normal sufficient.

Versuch No. 42. Thi. Diagnose: Tabes dorsalis. Normale Herzthätigkeit.

11. 2. 10. E. **3.**

Indifferentes Bad, 36° C., 30 Minuten Dauer, ohne Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
1	10.55	5 Minuten vor dem Bade . .	4	21	1	—	—	—	—	—	—	6	—
2	11.10	10 Minuten im Bade	4	22	6,5	—	—	—	—	—	—	6	—
3	11.30	30 Minuten im Bade	6	22	10	—	—	—	—	—	—	6	—



7. 3. 10. U. **8.**

Indifferentes Bad, 40° C., mit Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
3	3.54	6 Minuten vor dem Bade . .	3,5	12,5	5	—	—	—	—	—	—	6	1,8
4	4.6	6 Minuten im Bade	4	13	5	—	—	—	—	—	—	6	1,3
5	4.13	13 Minuten im Bade	4	12	5	—	—	—	—	—	—	6	1,5
7	4.19	19 Minuten im Bade	4,5	13	6	—	—	—	—	—	—	6	—
8	4.25	25 Minuten im Bade	5	12	6	—	—	—	—	—	—	6	1,3 fröstelt

22. 7. 10. Thi. **42.**

Indifferentes Bad, 36° C., 30 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00		vor dem Bad .	2—2,5	9—11	3—4	—	3—3,5	—	—	—	—	6	—
01		15 Minuten im Bad	3	9—11	4—5	—	2—3(?)	—	—	—	—	6	—
02		30 Minuten im Bad	2—3	8,5—10	4,5—5	—	3—3,5	—	—	—	—	6	—

Die J-Zacke zeigt im indifferenten Bad ein Verhalten, das in keiner Weise als gesetzmässig angesehen werden kann. Im Allgemeinen wird allerdings die J-Zacke höher, doch wird offenbar das Verhalten dieser Zacke durch andere Factoren (psychische Erregung, körperliche Anstrengung usw.) mehr beeinflusst als durch das Bad selbst. Den individuellen Factoren ist hier natürlich ein weiter Spielraum geöffnet. Dieses Urtheil über die J-Zacke würde bei nur 3 Bädern gewagt erscheinen, wenn wir nicht sogleich auch bei der zweiten Versuchsanordnung, von der wir über 7 Fälle verfügen (und auch noch später) derselben Erscheinung in Bezug auf die J-Zacke begegnen würden. Viel charakteristischer verhalten sich hier die A- und F-Zacke. Die Tendenz zur Vergrösserung derselben ist hier unverkennbar.

B. Versuche vor und nach dem Bad.

Versuche No. 28, 31, 33, 35, 37, 39. Hermann Ma. 39 Jahre alter Kaufmann. Diagnose: Neurasthenie. Patient trieb früher Missbrauch in Alkohol und Nikotin. Vor einem Jahr Oedeme in den Beinen, den Armen, Gesicht usw. Besserung nach Digitalistherapie. Befund: keine Oedeme, Puls 80—90, regelmässig. Blutdruck 80 bis 120. Spitzenstoss im 5. Intercostalraum, 1 cm ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen oberer Rand der 4. Rippe, rechts: 1 cm rechts vom rechten Sternalrand; links: 1 cm links von der linken Mamillarlinie. Herztöne rein. Compensation vollständig erhalten.

Versuch No. 43. Thi. Parallelversuch zu No. 42.



20. 2. 11. **Hermann Ma.** **28.**

Indifferentes Bad, 34° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
29	10.40	20 Minuten vor dem Bade . .	—	8	4,2	—	—	0,8581	—	0,3642	100	5	—
30	11.35	10 Minuten nach dem Bade . .	—	11	5,8	—	—	1,0321	—	0,4023	64	5	—

23. 2. 11. **Ma.** **31.**

Indifferentes Bad, 34—35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
37	10.8	18 Minuten vor dem Bade . .	—	10,75	5	—	—	0,93	—	0,366	96	5	—
38	11.5	14 Minuten nach dem Bade . .	—	11,07	6	—	—	0,9458	—	0,4267	64	5	—
39	11.20	29 Minuten nach dem Bade . .	—	10,25	5	—	—	0,9810	—	0,4693	76	5	—

25. 2. 11. **Ma.** **33.**

Indifferentes Bad, 34,5° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
43	10.52	8 Minuten vor dem Bade . .	—	11,16	4,1	—	—	0,810	0,1485	0,324	88	5	—
44	11.36	10 Minuten nach dem Bade . .	—	8,93	4,6	—	—	1,1562	—	0,4062	76	5	—
45	11.51	25 Minuten nach dem Bade . .	—	10,83	4,5	—	—	1,0222	—	0,3915	—	5	—

28. 2. 11. **Ma.** **35.**

Indifferentes Bad, 35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
49	10.15	10 Minuten vor dem Bade . .	—	6,54	4,1	—	—	0,9925	—	0,4600	100	5	—
50	10.58	8 Minuten nach dem Bade . .	—	9,5	4,6	—	—	0,9332	—	0,3690	120	5	—
51	11.20	30 Minuten nach dem Bade . .	—	6,3	4,5	—	—	0,9486	—	0,4238	104	5	—

2. 3. 11. **Ma.** **37.**

Indifferentes Bad, 35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
55	10.10	28 Minuten vor dem Bade . .	—	9,1	5	—	—	0,4220	—	0,3363	112	—	—
56	11.25	12 Minuten nach dem Bade . .	—	10,6	6	—	—	0,7450	—	0,3390	92	—	—
57	11.50	37 Minuten nach dem Bade . .	—	10,66	7	-	—	0,9280	—	0,3756	100	—	—

5. 3. 11. **Ma.** **39.**

Indifferentes Bad, 35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
61	10.45	5 Minuten vor dem Bade . .	—	10,5	6	—	—	0,8041	—	0,3487	92	5	—
62	11.24	9 Minuten nach dem Bade . .	—	8,93	5,5	—	—	1,0278	—	0,3785	78	5	—
63	11.45	30 Minuten nach dem Bade . .	—	9,85	6	—	—	1,0401	—	0,3661	96	5	—

22. 7. 10. Thi. **43.**

Indifferentes Bad, 36° C., 30 Minuten Dauer.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	vor dem Bade .	2—2,5	9—11	3—4	—	3—3,5	—	—	—	—	6	—
03	30 Minuten nach dem Bade . .	2—3	10—11	4—5	—	3—4	—	—	—	—	6	—

Die 6 ersten Versuche dieser Gruppe betreffen ein und denselben Patienten (Ma.) und sind unter genau denselben Bedingungen aufgenommen. (Aufnahme des Elektrocardiogramms vor und nach dem Bad, annähernd gleiche Badetemperatur [34—35° C., einmal auch 36° C.], Zeit und Dauer.) Das Resultat ist bei allen 7 Versuchen analog dem bei der ersten Versuchsanordnung, insofern, als ganz allgemein genommen, die Tendenz zur Zackenerhöhung vorherrscht. Hier nimmt zwar auch die J-Zacke an der Erhöhung Antheil, doch nicht so beständig wie die F-Zacke. Die J-Zacke ist nämlich in 2 Versuchen nach dem Bade noch kleiner als vor dem Bade. Dagegen zeigt die F-Zacke in 7 Versuchen sechs Mal die charakteristische Erhöhung gleich nach dem Bade (9 bis 14 Minuten nach dem Ende des Bades) und einmal erst 30 Minuten nach dem Bade.

Versuch No. 39, wo zuerst Erniedrigung, dann wieder Rückkehr zur alten Grösse folgt, kann nicht viel gegen die 6 anderen Versuche beweisen, da es sich um Schwankungen von nur $^1/_2$ mm handelt. Ueberdies ist der betreffende Patient neurasthenisch und bei solchen Personen lehrt die tägliche Erfahrung die Disposition der Herzthätigkeit zu Schwankungen, besonders unter psychischen Eindrücken. Wenn man dies in Betracht zieht, muss die Uebereinstimmung der 7 Versuche (namentlich in Bezug auf die Zunahme der F-Zacke) als eine grosse bezeichnet werden.

Der Rückgang der Zackenhöhe zur Norm braucht offenbar verschieden lange Zeit und verläuft in Schwankungen. Im Versuch No. 35 zeigt sich, dass die Ausgangshöhe vor dem Bade, wenigstens für die J-Zacke, bereits nach 30 Minuten erreicht ist. In den anderen Fällen kommt der Ausgleich offenbar erst erheblich später zu Stande.

Im Versuch No. 43 ist auch die A-Zacke messbar und zeigt, wie auch die J- und F-Zacke, die (typische) Erhöhung. Dieses Ergebniss des Versuches ist um so wichtiger und interessanter, da die zweite Aufnahme erst 30 Minuten nach dem Bade stattfand, also zu einer Zeit, wo oft die J- und F-Zacke schon auf ihre ursprüngliche Höhe, ja, mitunter sogar unter das Niveau derselben zurückgegangen waren.

Die Dauer des einzelnen Herzschlages (Revolutio cordis) nimmt nach dem Bade etwas zu, entsprechend der Frequenzabnahme des Pulses. In dem einen Fall, No. 35, wo die Pulsfrequenz zunimmt, erscheint die Dauer (Revolutio cordis) verkürzt. Von Interesse ist, dass an der Verlängerung bzw. Verkürzung der Dauer der Revolutio cordis diejenige der



Systole gleichsinnigen Antheil nimmt, d. h. mit der Zunahme jener steigt, mit der Abnahme jener sinkt. Auf die Messung der Präsystole wurde wegen der in der Kleinheit dieser Strecke begründeten Unbestimmtheit der Grenzen der A-Zacke verzichtet.

Wir fanden somit als Wirkung indifferenter Süsswasserbäder auf das Elektrocardiogramm bei völlig compensirtem Herzen eine Tendenz zur Zunahme der Zackenhöhe und zwar bei beiden Versuchsanordnungen (vor und im, sowie vor und nach dem Bade). So wenig deutlich und constant diese Vergrösserung bei der J-Zacke ist, so eklatant und ständig ist sie bei der F-Zacke und, soweit die Messung der A-Zacke ausgeführt wurde, auch bei dieser.

II. Süsswasserbäder über dem Indifferenzpunkt.

A. Versuche vor und im Bad.

Versuch No. 1. Lucie Ba. Jugendliche Arbeiterin. Diagnose: Lungentuberkulose. Fieberfrei und dauernd ausser Bett. Normale Herzthätigkeit.

5. 2. 10. Lucie Ba. **1.**

Warmes Bad, 38° C., ohne Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
1	11.20	8 Minuten vor dem Bade . .	5	15	7	—	—	—	—	—	—	6	—
1	11.30	2 Minuten im Bade	5	15	6—7	—	—	—	—	—	—	6	—
1	11.58	30 Minuten im Bade . . . . ,	5	18	9	—	—	—	—	—	—	6	—

A-Zacke bleibt während der ganzen Dauer des Bades gleich. J steigt am Schlusse des Bades nach 30 Minuten um 3 mm, F um 2,0 mm, nach einer vorangegangenen kleinen Erniedrigung.

Versuch No. 2. Helene E. Normal sufficientes Herz. (S. Versuch Nr. 3, S. 242.)

10. 2. 10. Helene E. **2.**

Warmes Bad, 38° C., ohne Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
1	11.22	8 Minuten vor dem Bade . .	6	32,5	8,5	—	—	—	—	—	—	6	—
2	11.35	5 Minuten im Bade	5	26	8,5	—	—	—	—	—	—	6	—
3	11,50	20 Minuten im Bade	6	27	8,5	—	—	—	—	—	—	6	—
4	12.00	30 Minuten im Bade	6	26	8	—	—	—	—	—	—	6	—

A ist nach 5 Minuten Badeaufenthalt um 1 mm kleiner, kommt nach 20 Minuten wieder auf Anfangshöhe vor dem Bad. J nimmt zu-



erst ganz ausserordentlich ab (um 6,5 mm), steigt und fällt dann wieder um je 1 mm. F bleibt zunächst gleich, um am Schluss des Bades ein wenig zu fallen. Eine Ursache für die ausserordentlich starke Verkleinerung der J-Zacke ist nicht zu erkennen. Man müsste denn vermuthen, dass die hier überhaupt ausser allem Verhältnis hohe J-Zacke an sich zu starken Grössenschwankungen disponirt. Die Differenz ist um so auffallender, als sie in keinem Verhältnis zu derjenigen der A- und F-Zacke steht, welch letztere sogar zur selben Zeit gleich bleibt, wo J um 6,5 mm sinkt. Es muss bemerkt werden, dass die Fadenempfindlichkeit (6 cm Ausschlag) hier genau gleich war.

Versuch No. 19. La. 20jähriger Arbeiter. Diagnose: Lungenspitzenkatarrh. Angeborene Lageanomalie des Herzens bei sonst völlig normaler Herzthätigkeit. Hypoplasie der linken Thoraxhälfte.

19. 3. 10. La. **19.**

Heisses Bad, 41° C., 27 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
4	4.25	3 Minuten vor dem Bade . .	4	10	6.5	6	6	—	—	—	—	6	0
7	4.35	8 Minuten im Bade	4	9	7	6,5	6,5	—	—	—	—	6	1,7
9	4.52	23 Minuten im Bade	4	9,5	8	6	6,5	—	—	—	—	6	1,7

Bei dieser Versuchsperson fällt bei sonst normaler Herzthätigkeit eine Umkehrung der J-Zacke nach unten auf, während A, F, Ja und Jp nach oben gehen. Diese Abweichung ist bei angeborenen Herzanomalien schon öfters beschrieben (Nicolai, Steriopulo). Die Ausrechnung dieser Curven ergiebt, dass am Schlusse des Bades (bei 23 Minuten) die J-Zacke noch circa $^1/_2$ mm kleiner als vor dem Bade, die F-Zacke dagegen 1,5 mm grösser ist. Die A-Zacke ändert sich nicht nachweisbar, während die Ja- und Jp-Zacke kleine Schwankungen durchmachen. Beide nehmen zuerst etwas zu, Ja dann um denselben Betrag wieder ab.

Versuch No. 48. Bar. 23 Jahre alter Arbeiter. Diagnose: chronischer Beinrheumatismus. Normales Herz.

Versuche No. 50, 52. Hon. 36 Jahre alter Arbeiter. Diagnose: Lumbago dextr. seit 3 Jahren. Normales Herz.

12. 4. 10. Bar. **48.**

Warmes Bad, 37,5° C., 20 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
11		Vor dem Bade .	—	9	2	—	2	—	—	—	—	6	—
12		8 Minuten im Bade	—	11—12	2	—	2	—	—	—	—	6	—



28. 6. 10. Hen. **50.**

Warmes Bad, 42° C., 20 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	Vor dem Bade .	2	13,6	2,5	—	2—3	—	—	—	—	6	—
01	10 Minuten im Bade	3 (?)	15	3—4	—	2 (?)	—	—	—	—	6	—

2. 7. 10. Hen. **52.**

Warmes Bad, 40° C., 16 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	Vor dem Bade .	1,5—2	13—14	3—4	—	2—3	—	—	—	—	6	—
01	8 Minuten im Bade	2—3	15—15,5	3—4	—	3—4	—	—	—	—	6	—

Bei diesen 3 Versuchen wurde im Bad nur je eine Aufnahme gemacht nach 8—10 Minuten. Es zeigt sich eine Zunahme von 1, 4 bis 3,0 mm für J in allen 3, für A in 2, für F in 1 Versuche. Jp nimmt einmal zu, einmal ab. In diesen 3 Versuchen überwiegt die Zunahme der J-Zacke. Abgesehen von der ganz ungewöhnlichen Senkung der J-Zacke im Versuch No. 2 um 6,5 mm und der kleinen, nur 1 bis 0,5 mm betragenden Erniedrigung derselben im Versuch No. 19, ist in den übrigen 4 Versuchen, also in 66 pCt. der Fälle, Erhöhung der J-Zacke um 1,5—3 mm zu verzeichnen. Was die F-Zacke anbelangt, so ist sie rund in der Hälfte der Fälle um 1,5 mm erhöht, in zwei Versuchen stationär, in einem sogar nach 30 Minuten langer Dauer des Bades um 0,5 mm gesunken. Auf die Schwankungen der Ja- und Jp-Zacke ist wegen seltenen Vorhandenseins dieser Zacken nicht viel zu geben. Alles in Allem scheint bei ihnen eine geringe Tendenz zur Zunahme vorhanden zu sein.

B. Versuche vor und nach dem Bad.

Versuch No. 20. La. Parallelversuch zu No. 19.
Versuch No. 49. Bar. Parallelversuch zu No. 48.
Versuch No. 51. Hen. Parallelversuch zu No. 50.
Versuch No. 53. Hen. Parallelversuch zu No. 52.

(Siehe nebenstehende Tabellen 20, 49, 51 und 53.)

Nach dem Bad sind die Zacken, namentlich F, drei Mal etwas höher als vor dem Bad, ein Mal gleich, J zwei Mal um 2 mm höher, ein Mal niedriger, ein Mal gleich. Individuelle Verhältnisse spielen, wie überall, auch hier sicher eine bedeutende Rolle. So zeigt sich, dass bei La. (No. 20) die J- und F-Zacke bereits 28 Minuten nach dem Bad auf den von ihnen schon während der ersten 8 Minuten des Badens erreichten Höhen constant bleiben, nachdem, wie wir aus Parallelversuch No. 19 ersehen, im Bad nach 8 Minuten die J-Zacke um 1 mm gefallen, die F-Zacke im Bad nach 23 Minuten um 1,5 mm gestiegen war. Im Gegensatz hierzu sehen wir bei Bar. (No. 49) noch nach einer Stunde nach dem Bade die J- und F-Zacke um 1,5 bzw. 1 mm höher, als der Aus-



19. 3. 10. La. **20.**

Heisses Bad, 41° C., 27 Minuten Dauer, Parallelversuch zu 19.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
2	3.50	38 Minuten vor dem Bade . .	5	9	7,0	6,5	6,5	—	—	—	—	6	2
11	5.23	28 Minuten nach dem Bade . .	4,5	9	7,0	5,5	5,5	—	—	—	—	6	1,9
12	5.30	35 Minuten nach dem Bade . .	—	9	7,0	5,5	6	—	—	—	—	6	2,2

12. 4. 10. Bar. **49.**

Warmes Bad, 37,5° C., 20 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
11		Vor dem Bade .	—	9	2	—	2	—	—	—	—	6	—
13		1 Stunde nach dem Bade . .	—	10—11	3	—	3,5—4	—	—	—	—	6	—

28. 6. 10. Hen. **51.**

Warmes Bad, 42° C., 20 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00		Vor dem Bade .	2	13,6	2,5	—	2—3	—	—	—	—	6	—
02		20 Minuten nach dem Bade . .	2	15,5	2,5—3	—	2—3	—	—	—	—	6	—

2. 7. 10. Hen. **53.**

Warmes Bad, 40° C., 16 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00		Vor dem Bade .	1,5—2	13—14	3—4	—	2—3	—	—	—	—	6	—
02		30 Minuten nach dem Bade . .	1,5—2	12—13,5	3,5—4	—	2—3	—	—	—	—	6	—

gangswerth vor dem Bade war. Allerdings hatte hier, wie der Parallelversuch No. 48 erweist, bei 8 Minuten im Bad für J die Zunahme 2,5 mm betragen. Es zeigen sich somit aus vier Versuchen mit warmen Bädern nach dem Bad Schwankungen der Zackenhöhen des Elekrocardiogramms, die aber eine Gesetzmässigkeit nicht so deutlich erkennen lassen, als diejenigen im Bad. Von Interesse ist jedenfalls, dass bei einem Manne mit normaler bzw. völlig compensirter Herzthätigkeit noch 1 Stunde nach dem Bad von 37,5° C. und 20 Minuten Dauer die messbaren Zacken um durchschnittlich mehr als 1 mm höher sind als vor dem Bad.

Wir erkennen als Wirkung des Süsswasserbades über dem Indifferenzpunkt eine gewisse Neigung zur Zunahme der Zackenhöhe sowohl im Bad als nach dem Bad; die Contraste sind im Bad stärker ausgeprägt als nach demselben und betreffen die J- und F-Zacke.

Soweit sich schon aus den wenigen Versuchen Voraussetzungen aussprechen lassen, scheint der Unterschied zwischen den Zacken J und F bei der Einwirkung warmer, differenter Bäder darin zu bestehen, dass die Zacke F sich schwieriger aus ihrer ursprünglichen Höhe herausbringen lässt, und, wenn dies einmal geschehen, schneller zurücksinkt. Die Zacke J ist labiler, reagirt schon auf Badetemperaturen, die die F-Zacke



noch in keine Schwankung zu versetzen vermögen, mit einer Erhöhung, die aber länger als bei der F-Zacke bestehen bleibt. Aus der Zusammenstellung einiger obiger Tabellen sieht man, wie z. B. bei 40° C. Badetemperatur, die F-Zacke unverändert bleibt, die J-Zacke gestiegen ist, aber nach dem Bade nach 20 Minuten zur Norm zurückging. Derselbe Patient wies bei einem Bade von 42° C. einen Anstieg von beiden Zacken auf, wobei 20 Minuten nach dem Bade F zurückging, J dagegen auf der erreichten Höhe noch blieb.

III. Süsswasserbäder unterhalb vom Indifferenzpunkt.

A. Versuche vor und im Bad.

Versuch No. 6. Helene E. Systolisches Geräuch über allen Ostien bei sonst völlig normaler Herzthätigkeit. (Näheren Befund siehe Versuch No. 3, S. 642.)

9. 3. 10. E. **6.**

Kühles Bad, 33° C., ohne Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
2	12.20	5 Minuten vor dem Bade . .	4,5	22	8,5	—	—	—	—	—	—	6 6	1,2 1,4
3	12.30	5 Minuten im Bade	4	22	8,5	—	—	—	—	—	—	6 6,5	1,9 2,1
5	12.35	10 Minuten im Bade	5	23	9,5	—	—	—	—	—	—	— 6	1,9 —
6	12,45	20 Minuten im Bade	4,5	22	8	—	—	—	—	—	—	— 6	— —
7	12.55	30 Minuten im Bade	4,5	21,5	8	—	—	—	—	—	—	— 6	— —
8	12.57	32 Minuten im Bade	4,5	20	8	—	—	—	—	—	—	— 6	— 1,9

Nach 10 Minuten Badeaufenthalt steigt die A-, J- und F-Zacke, um dann abzunehmen. Im weiteren Verlauf findet speciell für J noch eine weitere Abnahme statt.

Versuch No. 10. Berta U. Systolisches Geräusch bei sonst völlig normalem Herzbefund. (Näheren Befund siehe Versuch No. 8, S. 643.)

9. 3. 10. U. **10.**

Kühles Bad, 32° C., 32 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
2	11.45	5 Minuten vor dem Bade . .	4,0	15	5	—	3	—	—	—	60	6	1,4
3	12.4	14 Minuten im Bade	4—5	14—15	6—7	—	1,5—2	—	—	—	45	6	1,6
4	12.6	16 Minuten im Bade	5	14	7	—	2	—	—	—	46	6	—
5	12.19	29 Minuten im Bade	5	14	7	—	1—1,5	—	—	—	46	6	1,6
6	12.21	31 Minuten im Bade	5	14	8	—	0—1	—	—	—	46	6	—

J nimmt im Bade ab, A und F nehmen zu. Jp hat die Tendenz abzunehmen.

Versuch No. 17. La. Angeborene Lageanomalie des Herzens bei compensirter Herzthätigkeit. (Siehe Versuch No. 19, S. 647.)

19. 3. 10. La. **17.**

Kühles Bad, 28 ° C., 12 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
6	12.16	3 Minuten vor dem Bade . .	4	9	6	6	5	1,1	0,2	0,42	—	6 6	21 —
7	12.30	11 Minuten im Bade	4	9	6	6	5	1,38	0,2	0,42	—	6 —	32 —

Bezüglich der Umkehrung der J-Zacke verweisen wir auf Versuch No. 19. Auffallend geringe, kaum messbare Aenderung der Zackenhöhe im Bad von 28 ° C.

Versuche No. 41 und No. 47. Thi. Normales Herz. (Siehe Versuch 42, S. 643.)

13. 7. 10. Thi. **41.**

Indifferentes Bad, 33 ° C., 30 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	Vor dem Bade .	2,5—3	9—10	3,5—4,5	1—1,5	3—4	—	—	—	—	6	—
01	7 Minuten im Bade	2—3	9—10	3,5—5	—	3,5—4	—	—	—	—	6	—
02	25 Minuten im Bade	3—4,5	10,5—11	5—5,5	2—2,5	3,5—4	—	—	—	—	6	—

Nach 25 Minuten Badeaufenthalt Zunahme aller Zacken. Der Anstieg der F-Zacke beginnt schon bei 7 Minuten.

15. 7. 10. Thi. **47.**

Kühles Bad, 27 ° C., 7 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	Vor dem Bade .	1,5—2,5	7—8	2,5	—	3—3,5	—	—	—	—	6	—
01	2 Minuten im Bade	2—3	7,3	4	—	3—3,5	—	—	—	—	6	—

J-Zacke nimmt ein wenig ab, A- und F-Zacke nehmen zu.

Resultat: J bleibt im Bad gleich oder wird kleiner. A und F neigen zur Zunahme. Doch sind die beiden entgegengesetzten Tendenzen natürlich nicht allzu deutlich, höchstens wenn man die Millimeter Zu- und Abnahmen addirt und dann besonders, wenn man die beiden Bäder von 33 ° C. (No. 6 und No. 41), welche sich schon ein wenig der Indifferenztemperatur nähern, ausscheidet. Besonders bemerkenswerth ist



Jp im Versuch No. 10, welche (in diesem Versuch besonders gut messbar) sich continuirlich vermindert, um am Ende des Bades nahezu gleich Null zu werden.

B. Versuche vor und nach dem Bad.

Versuch No. 18. La. Parallelversuch zu No. 17.

19. 3. 10. La. **18.**

Kühles Bad, 28° C., 12 Minuten.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
4	11.42	37 Minuten vor dem Bade . .	4	9	6	6	5	0,825	0,2	0,4	—	6 / 6,2	— / 2,1
10	12.52	21 Minuten nach dem Bade . .	4	9	5,5	5,5	5	0,475	0,2	0,5	—	— / 6,5	— / 2,6
12	1,15	44 Minuten nach dem Bade . .	3	8	4	5	5	1,35	0,2	0,45	—	— / 6	— / 1,7

Die Tendenz zum Kleinerwerden aller Zacken ist hier unverkennbar, allerdings erst 44 Minuten nach dem Bad, nachdem F seine Abnahme schon nach 21 Minuten zu erkennen gegeben. Auch Ja beteiligt sich an der Abnahme merklich. Die Revolutio cordis und Systole nehmen zuerst zu, dann ab.

Versuch No. 25. Heinrich Bo. 50jähriger Schlosser. Diagnose: Angina pectoris. Seit zwei Jahren Anfälle von heftigen Schmerzen auf der Brust mit Athemnoth. Durch eine Nasenoperation etwas gebessert. Befund: leichte Cyanose, keine Oedeme, keine Dyspnoe. Rasseln über der rechten Lungenspitze. Pulsus durus, 72 pro Minute. Blutdruck 160—190. Spitzenstoss 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie. Grenzen $1^1/_2$ cm rechts vom rechten Sternalrand, oberer Rand der 3. Rippe 2 cm ausserhalb der Mamillarlinie. 2. Pulmonal- und Aortenton accentuirt und klappend. Urin normal. Therapie: 3 Mal täglich 0,2 Coffein und 2 g Diuretin.

6. 2. 11. Bo. **25.**

Kühles Bad, 27° C., 10 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
20	11.38	14 Minuten vor dem Bade . .	3,5	14,07	5	—	—	0,8717	—	0,3394	76	5	—
21	12.19	17 Minuten nach dem Bade . .	3,5	13,2	4,5	—	—	0,8256	—	0,3244	68	5	—
22	12.37	35 Minuten nach dem Bade . .	3,0	13,8	5	—	—	0,8891	—	0,3425	72	5	—

17 Minuten nach dem Bade ist J, F, sowie Systole und Revolutio cordis kleiner, worauf bei 35 Minuten wieder Zunahme erfolgt, so zwar, dass der Ausgleich bei J nicht erreicht wird, J also noch etwas kleiner bleibt. A ist zum Schluss ebenfalls etwas kleiner.

Versuch No. 44. Bar. Normales Herz. (Befund siehe No. 48, S. 647.)

11. 4. 10. Bar. **44.**

Kühles Bad, 28° C., 30 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
01	Vor dem Bade .	0,5—1	7—8	1—1,5	—	2—2,5	—	—	—	—	6	—
04	20 Minuten nach Bade	0,5—1	6—7	1,5—2	—	2.5—3	—	—	—	—	6	—

Abnahme von J und Zunahme von F und Jp 20 Minuten nach dem Bade.

Versuch No. 45. Thi. Normales Herz. (Siehe No. 42, S. 643.)

Versuch No. 46. Thi. Parallelversuch zu No. 47.

14. 7. 10. Thi. **45.**

Kühles Bad, 28° C., 20 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	Vor dem Bade .	2	8,5—9	3	—	3,5	—	—	—	—	6	—
41	15 Minuten nach Bade	2—3	7,5—8	4—5	—	2—3 spitzer	—	—	—	—	6	—

15. 7. 10. Thi. **46.**

Kühles Bad, 27° C., 7 Minuten.

No.	Zeit	A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
00	Vor dem Bade .	1,5—2,5	7—8	2,5	—	3—3,5	—	—	—	—	6	—
02	17 Minuten nach dem Bade . .	2,5	8,7	4	—	2,5—3	—	—	—	—	6	—

A und F sind in diesen beiden Versuchen circa 15 Minuten nach dem Bad grösser als vor dem Bad, Jp kleiner. J ist ein Mal um 1 mm kleiner (die Badedauer beträgt hier 20 Minuten), das andere Mal um ebensoviel grösser als vor dem Bad (dessen Dauer in letzterem Falle nur 7 Minuten betragen hat). Die Badetemperatur war in beiden Fällen annähernd dieselbe (27—28° C.). Die Ursache der Verschiedenheit des Verhaltens der J-Zacke mag immerhin an der verschiedenen Badezeit liegen.

Resultat: A ist nach dem Bad bald kleiner, bald grösser, bald unverändert. Wenig gesetzmässig erscheinen hier auch die Schwankungen von F. J zeigt entschieden Tendenz nach dem Bade abzunehmen. Nur nach dem kurzen Bad von 7 Minuten erscheint sie grösser.

Wir erkennen demnach als Wirkung des Süsswasserbades unter dem Indifferenzpunkt die Tendenz der J-Zacke zum Kleinerwerden, der A- und F-Zacke zum Grösserwerden. Durch diese entgegengesetzte Tendenz der J-Zacke einerseits, der A- und F-Zacke andererseits unterscheidet sich die Wirkung hier von derjenigen eines indifferenten und warmen Bades. Doch ist die Zahl der Versuche mit kalten Bädern zu gering, um bindende Schlüsse zu ziehen.



IV. Sauerstoffbäder.

Zur Anwendung kamen ausschliesslich die Sarason'schen Ozetbäder, die uns von der Firma Elkan in Berlin in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurden. Die Herstellung erfolgte genau nach der beiliegenden Gebrauchsanweisung.

A. Versuche vor und im Bad.

Versuch No. 12. Berta U. Normal sufficientes Herz. (Befund siehe Versuch No. 8, S. 643.)

11. 3. 10. U. **12.**

Sauerstoffbad, 32° C., ohne Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
2	12.25	5 Minuten vor dem Bade . .	3,5	14	5,5	—	—	—	—	—	—	6	1.35
3	12.35	5 Minuten im Bade	3,5	14	6	—	—	—	—	—	—	6	1,4
4	12.50	20 Minuten im Bade	3,0	11	6	—	—	—	—	—	—	6	1,3
5	12.56	26 Minuten im Bade	3,5	12	5,5	—	—	—	—	—	—	6	1,3

Die J-Zacke zeigt nach anfänglichem Gleichbleiben bei 20 Minuten eine Erniedrigung um 3 mm, steigt bei 26 Minuten wieder um 1 mm an. A- und F-Zacke machen nur minimale Schwankungen durch. Der Abnahme der J-Zacke nach 20 Minuten Badewirkung entspricht eine kleine Verminderung der A-Zacke.

B. Versuche vor und nach dem Bad.

Die folgenden 6 Versuche No. 29, 30, 32, 36, 38 und 40 betreffen sämmtlich den Patienten Hermann Ma., der neben Neurasthenie an Herzvergrösserung, mässig erhöhtem Blutdruck, labilem Puls ohne nachweisbare Insufficienzerscheinungen litt. (Näherer Befund siehe No. 28ff., S. 644.) In allen Versuchen war die Badedauer 25 Minuten, die Temperatur möglichst indifferent. Der Indifferenzpunkt betrug bei diesem Patienten 34—35° C. Auch sonst waren sämmtliche Versuchsbedingungen die gleichen. (Siehe nebenstehende Tabellen 29, 30, 32, 36, 38 und 40.)

Versuch No. 29. J ist 10 Minuten nach dem Ende des Bades um 5 mm kleiner als vor dem Bad. 25 Minuten nach dem Ende des Bades ist der Ausgleich zur Ausgangshöhe nicht nur erreicht, sondern einige erheblich höhere J-Zacken sind vorhanden. F macht ähnliche Veränderungen durch. A nicht messbar, zuletzt etwas steiler. Der Puls geht von 76 auf 64 herunter, dann wieder auf 108 in die Höhe.

Versuch No. 30. J geht 13 Minuten nach dem Ende des Bades um Weniges zurück, steigt nach 24 Minuten etwas über den Anfangswerth. F bleibt gleich; A ist nicht messbar, wird zuletzt etwas steiler. Pulsfrequenz abnehmend.

Versuch No. 32. J-Zacke bei 10 Minuten nach dem Bade unverändert, geht bei 27 Minuten deutlich zurück. F verhält sich ähnlich. Auch A wird zuletzt etwas flacher. Pulsfrequenz zuerst abnehmend, dann wieder steigend.

Versuch No. 36. J erhöht sich 9 Minuten nach dem Bade um 3,3 mm, bei 26 Minuten noch mehr. F-Zacke zeigt gleichfalls zunehmende Tendenz.



21. 2. 11. **Ma.** **29.**

Sauerstoffbad, 34° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
31	10.5	10 Minuten vor dem Bade . .	—	12	5,5	—	—	0,7052	—	0,3444	76	5	—
32	10.50	10 Minuten nach dem Bade . .	—	7	4,5	—	—	1,014	—	0,4107	64	5	—
33	11.5	25 Minuten nach dem Bade . .	—	12,5—14	5,5	—	—	0,715	—	0,3724	108	5	—

22. 2. 11. Ma. **30.**

Sauerstoffbad, 35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
34	10.30	15 Minuten vor dem Bade . .	—	11,6	5	—	—	0,8449	—	0,3491	104	5	—
35	11.23	13 Minuten nach dem Bade . .	—	11,16	5	—	—	0,8268	—	0,3571	96	5	—
35	11.34	24 Minuten nach dem Bade . .	—	12,0	5	—	—	0,8442	—	0,3541	96	5	—

24. 2. 11. Ma. **32.**

Sauerstoffbad, $34^1/_2$° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
40	10.5	20 Minuten vor dem Bade . .	3	10—12	6,2	—	—	0,9942	—	0,3768	84	5	—
41	11.00	10 Minuten nach dem Bade . .	3	10—12	6,2	—	—	1,0237	—	0,3699	60	5	—
42	11.17	27 Minuten nach dem Bade . .	3	9,16	5,5	—	—	0,9924	—	0,3721	76	5	—

1. 3. 11. Ma. **36.**

Sauerstoffbad, 35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
52	10.45	19 Minuten vor dem Bade . .	—	6,0	5	—	—	—	—	—	64	5	—
53	11.38	9 Monaten nach dem Bade . .	—	9,3	5,5	—	—	—	—	—	—	5	—
54	11.55	26 Minuten nach dem Bade . .	—	10.15	6	—	—	—	—	—	80	5	—

3. 3. 11. Ma. **38.**

Sauerstoffbad, 35° C.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
58	10.15	11 Minuten vor dem Bade . .	—	10,8	5	—	—	0,7779	—	0,3437	100	5	—
59	10.58	7 Minuten nach dem Bade . .	—	9,5	4,5	—	—	0,9130	—	0,3426	76	5	—
60	11.20	29 Minuten nach dem Bade . .	—	10,7	5,5	—	—	0.909	—	0,3592	76	5	—

6. 3. 11. Ma. **40.**

Sauerstoffbad, 33° C., 22 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
64	11.4	20 Minuten vor dem Bade . .	—	9,2	5	—	—	0,7041	—	0,3532	108	5	—
65	12.00	13 Minuten nach dem Bade . .	—	9,5	5	—	—	0,7514	—	0,3354	88	5	—
66	12.20	33 Minuten nach dem Bade . .	—	9,16	5,5	—	—	0,8407	—	0,3516	88	5	—



Versuch No. 38. J-Zacke nimmt bei 7 Minuten nach dem Bade mehr als um 1 mm ab, dann bei 29 Minuten wieder um etwa denselben Wert zu. Aehnlich verhält sich F.

Versuch No. 40. J sowohl als F ändern ihre Höhe nur um wenige Bruchtheile eines Millimeters.

Es nimmt somit die J-Zacke, in zwei zeitlich in allen Versuchen annähernd übereinstimmenden Perioden nach dem Bad gemessen, in 6 Versuchen 3 Mal zuerst an Höhe ab, gegenüber der Höhe vor dem Bad, dann wieder zu. Die F-Zacke zeigt dasselbe Verhalten zwei Mal.

Ein Mal blieb die J-Zacke zuerst gleich, nahm dann ab, ein Mal blieb sie in beiden Perioden gleich, ein Mal nahm sie in beiden Perioden zu. A- und F-Zacke zeigten im Allgemeinen zu kleine Schwankungen, um daraus bestimmte Schlüsse ziehen zu können. Als Grund für die Inconstanz der Erscheinungen mögen neben der persönlichen Labilität des Patienten (siehe Befund Versuch No. 28, S. 643) noch andere Factoren in Betracht kommen. Offenbar sind die Sauerstoffbäder kein Agens, welches stets und immer so nachhaltige Einwirkungen auf den Erregungsablauf im Ganzen hervorruft, dass diese durch unsere Methode sicher zum Ausdruck gebracht werden müssten.

Wir sehen somit als Wirkung des Sauerstoffbades auf das Elektrocardiogramm ein wenig typisches Verhalten. Bald nehmen J und F ab, bald zu. Gleich nach dem Bad herrscht die Abnahme vor.

V. Kohlensäurebäder.

Zur Herstellung diente ausschliesslich das Zeopräparat der Firma Kopp u. Joseph in Berlin. Die Bäder wurden durchweg angenehm empfunden. Die Temperatur betrug im Maximum 34 °C., im Minimum 26 ° C.

A. Versuche vor und im Bad.

1. Fälle mit normalem Herzbefund bzw. ohne Zeichen gestörter Compensation.

Versuch No. 4. Po. 30jähriger Arbeiter. Diagnose: chronischer Muskelrheumatismus. Herzgrenzen nicht verbreitert. Töne rein. Puls regelmässig, nicht beschleunigt.

14. 2. 10. Po. **4.**

CO_2-Bad, 32—33 ° C.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
1	11.24	21 Minuten vor dem Bade . .	4,5	31	7,5	7	—	—	—	—	—	6	—
2	11.50	5 Minuten im Bade	5	31	10	1	—	—	—	—	—	6	—
3	11.55	10 Minuten im Bade	4,5	29—33	10	1	—	—	—	—	—	6	—
4	11.59	14 Minuten im Bade	4,5	34	10	7	—	—	—	—	—	6	—



Die A- und besonders die F-Zacke sind bereits bei 5 Minuten Aufenthalt im Bade grösser geworden. A geht bei 10 Minuten wieder auf die Grösse vor dem Bad zurück. F bleibt bis zum Schlusse um 2½ mm grösser. J ändert sich erst gegen Schluss des Bades, ist bei 14 Minuten 3 mm grösser als vor dem Bad.

Versuch No. 5. Albert Ga. 45jähriger Hausdiener. Diagnose. Tabes dorsalis. Blutgefässe ziemlich hart, geschlängelt. Puls regelmässig, nicht beschleunigt, gespannt. Herzgrenzen nicht verbreitert. Spitzenstoss im 5. Intercostalraum, hebend. Herztöne rein. 2. Aortenton und 2. Pulmonalton accentuirt.

15. 2. 10. Ga. 5.

CO_2-Bad, $32^8/_2$ ° C.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systsle	Puls	Aichung	R.
2		10 Minuten vor dem Bade . .	3	12,5	3	2	—	—	—	—	—	6	—
3		10 Minuten im Bade	4	14	4	—	—	—	—	—	—	6	—
5		12 Minuten im Bade	4,5	14	4,5	—	—	—	—	—	—	6	—
6		15 Minuten im Bade	4,5	14	4,5	—	—	—	—	—	—	6	—
7		20 Minuten im Bade	5	14	4,5	—	—	—	—	—	—	6	—
8		25 Minuten im Bade	4	14	4,5	—	—	—	—	—	—	6	—
9		30 Minuten im Bade	4	14	4,5	—	—	—	—	—	—	6	—

Schon nach 10 Minuten im Bade Vergrösserung um 1—1,5 mm der A-, J- und F-Zacke; 2 Minuten später ein Anstieg der A- und F-Zacken noch um 0,5 mm. Nach 20 Minuten erhebt sich A noch weiter um 0,5 mm, um bald darauf zur anfänglichen Erhöhung zurückzukehren. J und F bleiben auch nach 30 Minuten auf ihren grössten Höhen.

Versuch No. 7. Helene E. Normal sufficientes Herz (siehe Versuch No. 3 auf S. 642).

5. 3. 10. E. 7.

CO_2-Bad, 33 ° C., ohne Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
3	12.42	8 Minuten vor dem Bade . .	4	22	10	—	—	—	—	—	—	6	1,4
5	12.55	5 Minuten im Bade	4,5	21	9	—	—	—	—	—	—	6	1,4
7	1.15	25 Minuten im Bade	4	21,5	10	—	—	—	—	—	—	6	1,6

J sinkt nach 5 Minuten im Bad um 1 mm; nach weiteren 20 Minuten steigt J um 0,5 mm. F sinkt zuerst auch um 1 mm und kommt



dann auf ihren Ursprungswerth zurück. A steigt nach 5 Minuten um 0,5 mm, um dann wieder um denselben Betrag herunterzugehen.

Versuch No. 9 und No. 11. Berta U. Normal sufficientes Herz. (Befund siehe Versuch No. 8 auf S. 642.)

8. 3. 10. U. **9.**

CO_2-Bad, 34° C., mit Condensator.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
2	11.15	10 Minuten vor dem Bade . .	3,5	13	3,5	—	4	—	—	—	53	6	1,1
3	11.33	8 Minuten im Bade	3,5	11	3,0	—	2,0	—	—	—	48	6	1,3
5	11.50	25 Minuten im Bade	6,5	13	7,5	—	2,0	—	—	—	47	6	1,4

Die J-Zacke sinkt bei 8 Minuten Aufenthalt im Bade um 2 mm, steigt bei 25 Minuten wieder um 2 mm zum Ausgangswerth hinauf. Die A-Zacke bleibt zunächst gleich, steigt dann um 3 mm. Die F-Zacke sinkt zuerst um ein Geringes, steigt dann um 4 mm an. Jp nimmt gleich Anfangs um 2 mm ab und bleibt dann auf diesem Werth.

13. 3. 10. U. **11.**

CO_2-Bad, 32° C.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
3	11.40	24 Minuten vor dem Bade . .	6	15	7	—	—	—	—	—	—	6	1,4
4		16 Minuten im Bade	5	14	6	—	—	—	—	—	—	6	1,6
6		21 Minuten im Bade	5	13	7	—	—	—	—	—	—	6	—
7		26 Minuten im Bade	5	13,5	7,5	—	—	—	—	—	—	6	—

Die J-Zacke sinkt bei 16 Minuten Aufenthalt im Bad um 1 mm, bei 21 Minuten um einen weiteren Millimeter, wird bei 26 Minuten wieder etwas grösser. Die A-Zacke sinkt Anfangs um 1 mm, bleibt dann auf dieser Höhe bis zum Schluss. F-Zacke sinkt Anfangs um 1 mm, steigt dann um den gleichen Betrag, steigt zum Schluss noch ein wenig.

2. Fall mit gestörter Compensation (1. Grad von Herzinsufficienz).

Versuch No. 14. Gustav Kn. 61 Jahre alter Arbeiter. Diagnose: Veraltete Tuberkulose. Myocarditis. Oedeme an beiden Unterschenkeln. Herzgrenzen verbreitert nach beiden Seiten, besonders nach links. Töne leise und unrein. 2. Aortenton accentuirt. Puls 68, mässig gespannt, unregelmässig. Uskoff: Maximum 235, Minimum 140.



15. 3. 10. Kn **14.**

CO_2-Bad, 31 ° C., 36 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	Widerstand
3	12.2	7 Minuten vor dem Bade . .	—	12	5,5	—	—	—	—	—	—	6 6	— 0,4
4	12.16	7 Minuten im Bade	—	14	—	—	—	—	—	—	—	— —	— 2,5
5	12.17	9 Minuten im Bade	—	16	8	—	—	—	—	—	—	6 —	— —
6	12.18	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—
7	12.19	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	— 6	— —
8	12.20	12 Minuten im Bade	—	14	7	—	—	—	—	—	—	— — —	— — —
9	12.36	27 Minuten im Bade	—	14	6	—	—	—	—	—	—	6 5,5	2,7 —
10	12.40	31 Minuten im Bade	—	15	7	—	—	—	—	—	—	6 6	— —

J- und F-Zacke verhalten sich sehr ähnlich, beide nehmen im Bade sehr bald erheblich zu, bei 9 Minuten J um 4, F um 2,5 mm. Nach 12 Minuten ist für beide wieder Abnahme zu constatiren, die aber nicht zur Anfangsgrösse herabgeht und am Schlusse bei 31 Minuten nochmals steigt.

Resultat: Im CO_2-Bad besteht eine Tendenz aller Zacken zu steigen. In geringem und nicht charakteristischem Maasse ist das für die A-Zacke der Fall, ganz erheblich dagegen für die F-Zacke. Bei der J-Zacke geht der Steigerung mehrfach eine Senkung voraus, und wo dies bei J zutrifft, ist es anch bei F der Fall. Der Fall mit gestörter Compensation (No. 14) zeigt die Zunahme noch deutlicher als die normalen Fälle. Ob dies mit dem pathologischen Zustande des Herzens (Myocarditis) zusammenhängt, ist fraglich.

B. Versuche vor und nach dem Bad.

1. Fälle mit normaler Herzthätigkeit bzw. ungestörter Compensation.

Versuche No. 21, 22, 24, 27. Heinrich Bo. Angina pectoris, Arteriosklerose. Mässig erhöhter Blutdruck. Patient hat zur Zeit der Badeversuche (d. h. in einer längeren anfallsfreien Periode) keine Zeichen gestörter Compensation.

(Tabelle 21 siehe umstehend.)

Die J-Zacke sinkt 20 Minuten nach dem Bad um 2 mm. A zeigt nur minimale Schwankungen nach oben, F sinkt um 1 mm und bleibt auf dieser Höhe. Pulsfrequenz fällt ein wenig.



2. 2. 11. Bo. **21.**

CO_2-Bad, 34° C., 16 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
9	11.15	10 Minuten vor dem Bade . .	3,13	15,33	7	—	—	—	—	—	80	5	—
10	12.1	20 Minuten nach dem Bade . .	3,75	13,12	6	—	—	—	—	—	76	5	—
11	12.6	25 Minuten nach dem Bade . .	3,38	13,33	6	—	—	—	—	—	—	5	—

3. 2. 11. Bo. **22.**

CO_2-Bad, 31,5° C., 13 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
12	12.20	7 Minuten vor dem Bade . .	3,5	12,5	6	—	—	0,8562	—	0,3587	—	5	—
13	12.48	8 Minuten nach dem Bade . .	3,5	12,0	5	—	—	0,9387	—	0,3369	68	5	—
14	1.00	20 Minuten nach dem Bade . .	3,5	12,7	6,5	—	—	0,8195	—	0,3457	—	5	—

Die J-Zacke sinkt 8 Minuten nach dem Bad ein wenig, steigt 20 Minuten nach dem Bad annähernd um denselben Betrag. Etwas deutlicher ist die Anfangssenkung bei der F-Zacke ausgesprochen. Die A-Zacke zeigt keine Veränderung.

4. 2. 21. Bo. **24.**

CO_2-Bad, 26° C., 10 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
17	11.5	9 Minuten vor dem Bade . .	3,5	12,5	5	—	—	0.8234	—	0,3314	76	5	—
18	11.36	12 Minuten nach dem Bade . .	3,4	11,5	4,5	—	—	0,7917	—	0,3392	68	5	—
19	11.50	26 Minuten nach dem Bade . .	3,3	12,5	5,5	—	—	0,8125	—	0,3412	72	5	—

Die J-Zacke sinkt 12 Minuten nach dem Bad um 1 mm, steigt nach 26 Minuten wieder um denselben Betrag. Die F-Zacke sinkt zuerst um 0,5 mm, erhebt sich aber dann um 1,0 mm, so dass nach 26 Minuten nach dem Bade eine kleine Erhöhung vorliegt. Die Schwankungen der A-Zacke sind nur minimal. Es scheint eine Tendenz zur Abnahme bei ihr vorhanden zu sein. Der Puls fällt von 76 auf 68 und steigt wieder auf 72 Schläge pro Minute.

7. 2. 11. Bo. **27.**

CO_2-Bad, 37,5° C., 11 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
26	11.18	11 Minuten vor dem Bade . .	2,5	9	4	—	—	0,8824	—	0,3574	68	5	—
27	11.54	14 Minuten nach dem Bade . .	2,5	8,5	4	—	—	0,9163	—	0,354	72	5	—
28	12.12	35 Minuten nach dem Bade . .	2,5	9	4	—	—	0,8559	—	0,3558	76	5	—

Die J-Zacke ist 14 Minuten nach dem Bad ein wenig kleiner als vor dem Bad und erreicht den Anfangswerth wieder nach 35 Minuten. A und F ändern sich nicht.

Diese zuletzt beschriebenen 4 Versuche (also die sämmtlichen bei diesem Patienten überhaupt ausgeführten Versuche mit CO_2-Bädern) bei Temperaturen, die sich um den Indifferenzpunkt und darunter bis zu 26° C., bei sonst gleicher Versuchsmethode, bewegen, fielen sämmtlich in Zeiten völlig ungestörten Befindens. Patient empfand die Bäder durchaus wohlthuend. Man erkennt eine gute Uebereinstimmung, wenigstens in Bezug auf die J-Zacke. Wir sehen hier nach dem Bad stets die Tendenz zuerst zum Kleinerwerden, sodann zum Grösserwerden derselben.

Versuch No. 34. Ma. Herzverbreiterung nicht wesentlich, erhöhter Blutdruck, labiler Puls, ohne nachweisbare Insufficienzerscheinungen, mit Neurasthenie. (Befund siehe Versuch No. 28, S. 643.)

27. 2. 11 Ma. **34.**

CO_2-Bad, 35° C., 25 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
46	4.15	16 Minuten vor dem Bade . .	2,5	11,8	5,5	—	—	0,727	—	0,2866	92	5	—
47	5.6	10 Minuten nach dem Bade . .	2	9	4	—	—	0,7179	—	0,2866	84	5	—
48	5.30	34 Minuten nach dem Bade . .	2,5	10,3	5	—	—	0,7212	—	0,2495	84	5	—

Die J-Zacke ist 10 Minuten nach dem Bad um beinahe 3 mm kleiner als vor dem Bad, nimmt 34 Minuten nach dem Bad wieder um reichlich 1 mm zu. Die A- und F-Zacke zeigen analoge Schwankungen.

Den Uebergang zu den pathologischen Fällen bildet

Versuch No. 23. Elisabeth R. 21jähriges Hausmädchen. Schwere Asthmaanfälle.



3. 2. 11. R. **23.**

CO_2-Bad, 28° ., 1C1 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
15	4.10	15 Minuten vor dem Bade . .	3,5	9,6	7,6	—	—	1,0875	—	0,406	56	5	—
16	5.6	30 Minuten nach dem Bade . .	3	7,2	4,9	—	—	0,61007	—	0,3507	80	5	—
16a	5.12	36 Minuten nach dem Bade . .	7,5	3,7	3,7	—	—	0,6683	—	0,3429	84	5	—

Die J-Zacke ist 30 Minuten nach dem Bad noch um 2 mm kleiner als vor demselben. Kurze Zeit darauf macht sich eine Tendenz zum Grösserwerden bemerklich. Die A-Zacke wird kleiner, die F-Zacke ist in höherem Maasse kleiner. Der Werth dieses Versuches ist übrigens zweifelhaft, da die Patientin im Bad einen Asthmaanfall bekam. Darauf ist auch wohl die nach dem Bad gesteigerte Pulsfrequenz zu beziehen.

2. Fälle mit gestörter Herzcompensation.

Versuche No. 13, 15. Gustav Kn. Leichte Herzinsufficienz infolge von Myocarditis. (Befund siehe No. 14, S. 658.)

12. 3. 10. Kn. **13.**

CO_2-Bad (mit Menthol), 31° C., 20 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	Widerstand
1	12.59	8 Minuten vor dem Bade . .	—	14	5,5	—	—	—	—	—	—	6 —	1,0 —
3	1.35	8 Minuten nach dem Bade . .	—	13,5	5,5	—	—	—	--	—	—	6 6	1,1 —
5	1.54	27 Minuten nach dem Bade . .	—	12	5	—	—	—	—	—	—	6 6	1,2 —
7	2.3	36 Minuten nach dem Bade . .	—	12	5	—	—	—	—	—	—	6 6,5	— —

Die J-Zacke ist bei 8 Minuten ein wenig, bei 27 Minuten deutlich kleiner, wird auch am Schluss bei 36 Minuten nicht wieder grösser. Eine kleine Senkung erfährt, und zwar ebenfalls erst bei 27 Minuten, auch die F-Zacke. (Siehe nebenstehende Tabelle 15.)

Auch hier ist die Tendenz zur Abnahme der J- und F-Zacke deutlich.

Versuch Nr. 16. Johannes Schni. 36jähriger Agent. Diagnose: Mitralinsufficienz. Herzklopfen beim Treppensteigen. Befund: Trichterbrust, Puls regelmässig, leicht gespannt. Spitzenstoss im 5. Intercostalraum. Obere Grenze 4. Rippe. Krönig'sche Stufe. Systolisches Geräusch an der Spitze. Zweiter Pulmonalton accentuirt.



15. 3. 10. Kn. **15.**

CO_2-Bad, 31° C., 36 Min. Aufrechterhaltung der Temperatur durch Zufluss von warmem Wasser.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	Widerstand
2	11.45	vor dem Bade .	—	12	5.5	—	—	—	—	—	—	6 6	1,4 1,6
11	1.11	26 Minuten nach dem Bade . .	—	11	5,2	—	—	—	—	—	—	6 6,5	— —
12	1.17	32 Minuten nach dem Bade . .	—	11	5	—	—	—	—	—	—	6 6	0,8 1,0

17. 3. 10. Schni. **16.**

CO_2-Bad, 32° C., 20 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	Widerstand
2	11,55	8 Minuten vor dem Bade . .	5	7,5—8	9	—	—	—	—	—	—	6 6,1	— —
3	12 44	21 Minuten nach dem Bade . .	5,5	9,5—10	11,5	—	—	—	—	—	—	6 6	2,3 0,5
4	12.47	24 Minuten nach dem Bade . .	4	7,5	9	—	—	—	—	—	—	6 6,9	— —
5	12.55	32 Minuten nach dem Bade . .	4,25	7,5	9	—	—	—	—	—	—	6 6	— 0,6

Alle Zacken, A weniger deutlich, J und F deutlicher, sind noch 21 Minuten nach dem Bad etwas höher, fallen aber bereits nach drei weiteren Minuten auf den Anfangswerth. A fällt dabei noch etwas stärker unter ihren Ausgangswerth und erhebt sich am Schluss bei 32 Minuten wieder ein wenig.

Versuch No. 26. Frau Lo. 50 Jahre. Aorteninsufficienz mit leichter Compensationsstörung.

6. 2. 11. Frau Lo. **26.**

CO_2-Bad, 30° C., 10 Minuten Dauer.

No.	Zeit		A	J	F	Ja	Jp	Rev. cord.	Präsystole	Systole	Puls	Aichung	R.
23	5.22	32 Minuten vor dem Bade . .	2,5	10	3	—	—	0,8127	—	0,4301	112	5	—
24	6.13	14 Minuten nach dem Bade . .	2,5	8—8,5	3	—	—	0,730	—	0,324	108	5	—
25	6.30	31 Minuten nach dem Bade . .	2,5	9,5	3,5	—	—	0,7515	—	0,373	84	5	—



Die J-Zacke ist 14 Minuten nach dem Bad um 2 mm kleiner als vor dem Bad, wird nach 31 Minuten wieder um 1,5 mm grösser. Die A-Zacke bleibt gleich, die F-Zacke wird am Schluss etwas grösser. (Starke Pulsabnahme.)

Resultat: Nach dem CO_2-Bad besteht fast durchweg (u. A. auch bei 4 Versuchen mit ein und derselben Versuchsperson) zunächst Senkung, dann wieder Hebung der Zacken. Im Ganzen überwiegt der Zackenabfall gegen den Anstieg. Vier Versuche mit leicht gestörter Compensation (No. 13, 15, 16, 26) lassen einen wesentlichen Unterschied gegen die normalen Fälle nicht erkennen.

Wir finden als Wirkung des CO_2-Bades von indifferenter bzw. kühler Temperatur relativ gut übereinstimmende Verhältnisse: zuerst Senkung, dann Erhöhung der Zacken, besonders der F-Zacke. Im Bad sind die Contraste im allgemeinen stärker und überwiegt hier die Hebung, während nach dem Bad grössere Tendenz zur Senkung besteht. Im Vergleich mit den anderen Bädern weist **das CO_2-Bad die stärksten und dabei gesetzmässigsten Schwankungen der Zackenhöhe auf.**

VI. Elektrische Lichtbäder.

Es wurden auch solche Bäder, die in ihrer thermischen Wirkung die Untersuchungsergebnisse der warmen Bäder, aller Voraussetzung nach, unterstützen sollten, an zwei Patienten in der Zahl von drei verabfolgt. In dem einen Falle, wo der Patient auch im Bade selbst aufgenommen wurde, ist der Schwitzkasten in das Apparatenzimmer geholt worden und daselbst fand die in allen übrigen Versuchen übliche Versuchsanordnung statt. In den anderen zwei Fällen schwitzte er auf seinem Bette in dem Krankensaal, wo er lag, nur vor und nach dem Bade kam er zur Aufnahme in das Apparatenzimmer herunter.

Versuch No. 54. Schm. Cor normale. Chronische Bleiintoxication.

20. 7. 10. Schm. **54.**

Elektrisches Lichtbad, 40 Minuten Dauer.

No.	Zeit	A	J	F	Jp	Aichung
00	Vor dem Bade	1--2	11,7	3—4	2—3	6
01	20 Minuten im Bade	2	11,5	3—4	2—3	6
02	40 Minuten im Bade	2—3	12—14	4	2—3	6
03	1/2 Stunde nach dem Bade	2—3	12,7	4	2	6

Wie ersichtlich, ist nach 20 Minuten im Bade nur die J-Zacke um 0,2 mm gesunken, die A-Zacke relativ gestiegen (nur insofern, dass ihr unterster Grenzwerth verschwunden ist). Die Wirkung des Bades entfaltete sich hier eigentlich erst nach 40 Minuten, indem A um 1 mm und J bis über 2 mm heraufging, F nur relativ gestiegen ist, da sie nur ihren untersten Grenzwerth verlor. Nach 30 Minuten nach dem Bade

bleiben A und F auf ihren letzterreichten Höhen, J dagegen büsst circa die Hälfte von ihrem früheren Anstieg ein.

Versuch No. 55. Hen. Cor normale. Lumbago. (Befund siehe Versuch 50.)

5. 7. 10. Hen. **55.**

Elektrisches Lichtbad, 40 Minuten Dauer.

No.	Zeit	A	J	F	Jp	Aichung
00	Vor dem Bade	3,5	16—17	2—4	—	6
01	50 Minuten nach dem Bade .	3,5	20—21	4	—	6

Nach 50 Minuten nach dem Bade bleibt A unverändert, F steigt relativ (Verschwinden des unteren Grenzwerthes), J steigt absolut und beträchtlich, um 4 mm.

Versuch No. 56. Hen. (Derselbe.)

6. 7. 10. Hen. **56.**

Elektrisches Lichtbad, 40 Minuten Dauer.

No.	Zeit	A	J	F	Jp	Aichung
00	Vor dem Bade	2,5—3	17	3	4	6
01	30 Minuten nach dem Bade .	2	15,7	3,5	3—3,5	6
02	40 „ „ „ „ .	2—2,5	18,3	5	4—4,5	6
03	50 „ „ „ „ .	2—2,5	18—19	4	4	6
04	60 „ „ „ „ .	2—2,5	18	4,5	3,5—4	6

30 Minuten nach dem Bade A gesunken um 0,5—1 mm, J gesunken um 1,3 mm, F gestiegen um 0,5 mm, Jp auch gesunken. Der Anstieg der J- und F-, auch der Jp-Zacke, beginnt erst nach 40 Minuten nach dem Bade und erreicht die Werthe von 1,3 mm für die J, 2 mm für F und 0,5 mm für Jp. Nach weiteren 10 Minuten steigt J noch weiter um 0,7 mm, F sinkt bereits um 1 mm, um allerdings 10 Minuten später wieder zu steigen. Summa summarum: Nach alternirendem Sinken und Steigen bleiben die Hauptzacken J und F noch 1 Stunde nach dem Bade erheblich höher gegen ihren Ausgangswerth.

Aus diesen 3 Bädern geht ganz unzweideutig die Identität der Wirkung derselben mit warmen bzw. heissen Bädern auf die J- und F-Zacke hervor. Nach vorangegangener Senkung steigen die beiden Zacken meistens in die Höhe und bleiben auch 1 Stunde nach dem Bade noch vergrössert.

Von Interesse ist vielleicht zu bemerken, dass die Höhe des Anstieges der Zacken trotz der unverhältnissmässig hohen Temperaturen dieser Bäder (über 60°) sich ungefähr in den bei den warmen Bädern von uns beschriebenen Grenzen hält.

Es liegt nahe, die Wirkung verschiedener Bäder bei ein und derselben Versuchsperson miteinander zu vergleichen. So z. B. Ver-

such No. 6, Süsswasserbad von 33° C., mit Versuch No. 7, CO_2-Bad derselben Temperatur bei 5 und 20 bzw. 25 Minuten Aufenthalt im Bad. Es zeigt sich, dass J und F im Süsswasserbad bei 5 Minuten unverändert bleiben, im CO_2-Bad bei derselben Temperatur um 1 mm niedriger geworden sind. Bei 20 bzw. 25 Minuten sind die Differenzen gegenüber der Ausgangshöhe vor dem Bad bei beiden Bädern minimal. Man könnte daraus schliessen, dass 1. das CO_2-Bad eine Einwirkung auf die Zackenhöhe ausübt, wo genau unter denselben Umständen das Süsswasserbad wirkungslos war, 2. dass die fragliche Einwirkung gleich zu Beginn des Bades (nach 5 Minuten) sich geltend macht, nach längerer Badewirkung nicht mehr zu constatiren ist.

Ferner ergiebt ein Vergleich von Versuch No. 8, Süsswasserbad von 34° C., mit No. 9, CO_2-Bad derselben Temperatur, bei jeweils derselben Badedauer die ungleich stärkere Beeinflussung der F-Zackenhöhe beim CO_2-Bad.

Zu ähnlichen Vergleichen könnte man noch anderweitige Versuche heranziehen. Aber wie nöthig hier die grösste Vorsicht bei der etwaigen Verallgemeinerung der Schlussfolgerungen ist, ergiebt z. B. ein Vergleich von Versuch No. 25 und 27, wo es sich ebenfalls um Süsswasserbad und gleich temperirtes CO_2-Bad handelt. Hier erscheint umgekehrt das CO_2-Bad von geringerer Nachwirkung auf die Zackenhöhe, insofern im CO_2-Bad sowohl A als F sich gar nicht ändern, J nur ganz minimal, nämlich 0,5 mm Abnahme, im entsprechenden Süsswasserbad dagegen 1,5 mm Abnahme aufweist.

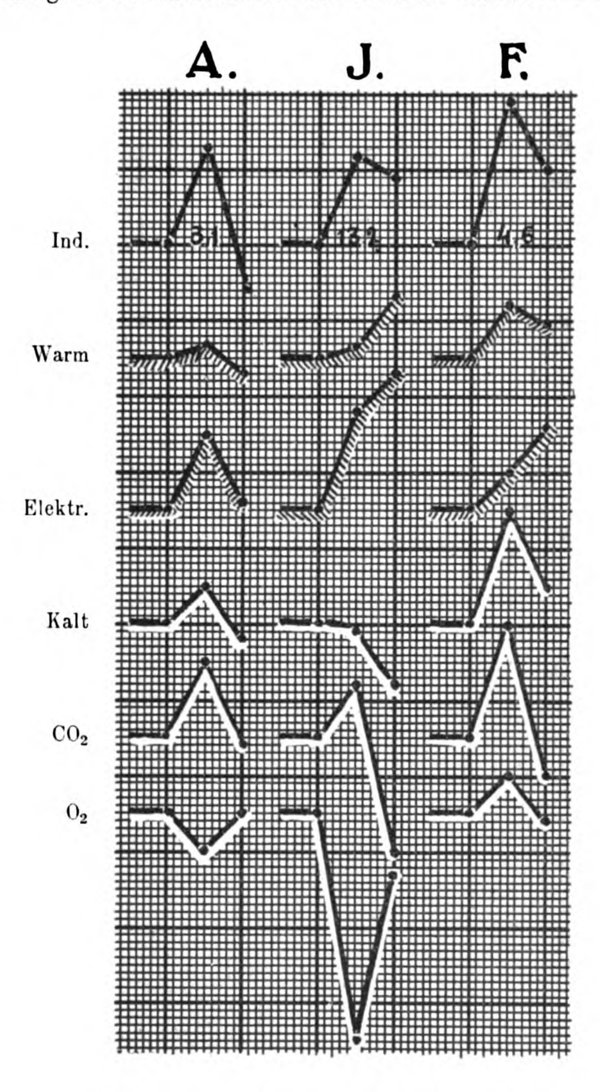
Besonders bemerkenswerth erscheint noch, dass die 6 Ozetbäder bei Patient Hermann Ma., verglichen mit ebenso viel Süsswasserbädern derselben indifferenten Temperatur, keine Unterschiede erkennen lassen, was schon deshalb nicht verwundern kann, weil die Schwankungen der einzelnen Badewirkungen besonders beim Ozetbad nicht allzu charakteristisch sind.

Bezeichnung des Bades	Höhe der einzelnen Elektrocardiogrammzacken in Millimetern vor dem Bade			in dem Bade			nach dem Bade		
	A	J	F	A	J	F	A	J	F
Lauwarm	3,1	13,3	4,6	4,4	14,4	6,5	2,5	14,1	5,5
Heiss	3,8	15,6	5,0	3,9	15,8	5,7	3,7	16,5	5,5
Lichtbad	1,5	11,7	3,5	2,5	13,0	4,0	1,6	13,5	4,6
Kühl	3,6	13,4	5,5	4,1	13,3	6,9	3,4	12,6	5,9
CO_2-Bad	4,2	17,6	6,1	5,2	18,3	7,6	4,1	16,0	5,6
O_2-Bad	3,5	14,0	5,5	3,0	11,0	6,0	3,5	13,2	5,4

Wie schon öfters betont wurde, spielen die individuellen Verhältnisse eine grosse Rolle, so dass bei ein und demselben Bad unter sonst gleichen Versuchsbedingungen bei verschiedenen Personen nicht genau gleiche Wirkung zu erwarten ist. Aber auch bei ein und derselben Versuchsperson ist dies, wie wir z. B. bei den Ozetbädern sahen, nicht



immer der Fall. Wenn man bedenkt, wie vieler Mühe es bedurft hat, um das viel einfachere Problem der Schwankungen des Blutdruckes bei verschiedenen Bädern zu lösen (was erst in der neueren Zeit einigermaassen gelungen ist), wird man sich über die nicht immer eklatante Gesetzmässigkeit in unseren Resultaten nicht wundern können.



Zusammenfassung der Resultate.

Die Resultate der einzelnen Untersuchungen sind auf den vorausgegangen Seiten in den einzelnen Bädern detaillirt geschildert; wir fügen jedoch der Uebersichtlichkeit halber ein kurzes Résumé hinzu, dem wir die zusammenfassende Tabelle auf Seite 666, sowie das obige Schema zu Grunde legen.

In diesem Schema sind graphisch die Aenderungen verzeichnet, die die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms durch die Einwirkung der

verschiedenen Bäder im Durchschnitt erfahren, und zwar bedeutet jedes Mal der kurze horizontale Strich die Durchschnittshöhe der einzelnen Zacken vor Einwirkung der Bäder, der zweite Punkt zeigt die Zackenhöhe während des Bades, der dritte Punkt zeigt die Zackenhöhe nach dem Bade an.

Ganz offensichtlich zerfallen die Bäder nach ihrer Einwirkung auf das Elektrocardiogramm in zwei grosse Gruppen:

Zu der einen Gruppe gehören die lauwarmen und heissen Wannenbäder, sowie die elektrischen Lichtbäder, zu der anderen Gruppe gehören die kalten Bäder, sowie die kohlensauren und Sauerstoffbäder.

Der Vorhof zeigt im Allgemeinen eine Tendenz zum Hinaufgehen während des Bades, doch ist dies nicht völlig constant, da wir ja aus den unter Nicolai angestellten statistischen Untersuchungen von Linetzki wissen, dass auch die bestimmt angebbaren Factoren (Alter, Herzgrösse und Blutdruck) keinen eindeutigen Einfluss auf die Vorhofzacke ausüben.

In Bezug auf die J-Zacke zeigt sich, dass die warmen Bäder, zu denen natürlich auch das elektrische Lichtbad gehört, die J-Zacke wesentlich erhöhen, während die kalten Bäder die J-Zacke verkleinern.

In Bezug auf die Finalschwankung zeigt sich, dass alle Bäder die F-Zacke vergrössern; diese Vergrösserung bleibt bei den warmen Bädern auch noch nach dem Bade bestehen, während sie bei der kalten Gruppe wieder verkleinert wird.

Charakteristisch ist, dass in Bezug auf die J- und F-Zacke das lauwarme Bad eine deutliche Uebergangsstellung zwischen den heissen und kalten Bädern einnimmt.

Aus diesen Resultaten geht hervor:

I. Da die verschiedenen Zacken bei ein und derselben Person in verschiedenem Sinne beeinflusst werden, kann es sich nicht um Versuchsfehler (Aenderung des Leitungswiderstandes, Aenderung der Fadenspannung oder etwas Aehnliches) handeln.

II. Da sich die Ergebnisse deutlich in zwei Gruppen, warme und kalte Bäder, sondern lassen, so erscheint es ausgeschlossen, dass die constatirten Veränderungen, wenn sie auch nur gering sind, auf Zufälligkeiten beruhen könnten.

Es ergiebt sich also, wenn wir das zu Hilfe nehmen, was wir über die Beurtheilung des Elektrocardiogramms von klinischer Seite wissen, dass kalte Badeproceduren günstiger auf das Herz einwirken als warme und dass diese günstige Wirkung der kalten Application durch die Hinzufügung perlenden Gases (CO_2 oder O_2) offenbar noch verstärkt wird.

Diese Versuche, welche im Wesentlichen an Herzgesunden angestellt sind, und sich nur mit der Einwirkung des einzelnen Bades auf den Kreislauf beschäftigen, sind weiterhin dahin zu ergänzen, dass man die Einwirkung auf kranke Herzen einerseits und die Wirkung längerer Badeserien andererseits studirt.

Für diese klinisch sehr viel wichtigeren Untersuchungen sollten die hier beschriebenen Badeversuche nur die Grundlage bilden und die leitenden Gesichtspunkte dafür angeben.

XLIX.

Aus der zweiten medicinischen Klinik der Charité zu Berlin.

Die Beziehungen der Form des Elektrocardiogamms zu dem Lebensalter, der Herzgrösse und dem Blutdruck.

Von

cand. med. **Samuel Linetzky**.

(Hierzu Tafel XXIII.)

I. Arbeitsplan.

Von jeher wurde es als Schwierigkeit der Herzdiagnostik empfunden, dass wir kein Mittel besitzen, um die Function des Herzens, d. h. seine Fähigkeit mechanische Arbeit zu leisten, also Blut aus dem Venensystem in das Arteriensystem zu befördern, auf directem Wege zu studiren.

Denn Blutdruck, Arterien- oder Venenpuls, Spitzenstoss, Auscultation, Percussion und Röntgenverfahren können uns zwar wesentlichen Aufschluss über Herzgrösse, Klappenzustand, Herzrhythmus und manches Andere verschaffen, aber über die eigentliche Herzfunction klären sie uns doch nur mittelbar auf.

Diesem Bedürfnis schien abgeholfen zu sein, als es Einthoven (1903) mittels eines neuen Galvanometers (des von Ader 1897 zuerst im Princip angegebenen Saitengalvanometers) gelang, die Actionsströme des menschlichen Herzens, die zuerst Waller (1887) graphisch registrirt hatte, in so vollkommener Weise zu registriren, dass man ein klares Bild von den elektrischen Verhältnissen am Herzen gewinnen konnte. Denn man wusste ja aus vielfältigen physiologischen Thatsachen, dass die mechanische Thätigkeit eines Muskels und die gleichzeitig auftretende elektrische Erscheinung ihrer Grösse nach proportional sind.

So schien also die klinische Forschung nunmehr das langgesuchte Verfahren zu besitzen um die Muskelthätigkeit des Herzens, also seine Function, direct zu studiren.

Von diesem Gesichtspunkte aus hatten Kraus und Nicolai (1907) es unternommen, auf breiter, experimenteller und klinischer Basis die Elektrocardiographie der Herzdiagnostik dienstbar zu machen. In zahlreichen Arbeiten sind sie den Beziehungen zwischen der Form des Elektrocardiogramms und der Herzpathologie nachgegangen. Dass ihre Bestrebungen einem Bedürfniss entgegen kamen beweist die grosse Zahl von Arbeiten, die seitdem über diesen Gegenstand publicirt ist.

Allerdings sind die Ansichten der Autoren über den Werth der Elektrocardiographie als klinische Methode noch nicht geklärt. Einig sind bisher alle Betheiligten nur darüber, dass für Studium, Diagnose und klinische Beurtheilung der Arrhythmien das Elektrocardiogramm heute



bereits unentbehrlich geworden ist. Im Uebrigen aber gehen die Anschauungen noch weit auseinander.

Schon Waller (1887, S. 233) hat trotz der damaligen ungünstigen Methodik die Möglichkeit ins Auge gefasst, mit Hilfe des Elektrocardiogramms zu diagnosticiren und diese Möglichkeit am praktischen Beispiel auch bereits nachgewiesen.

Ebenso hat Einthoven (1906, S. 163) auf's Entschiedenste die Nothwendigkeit verfochten, das neue Instrument den praktischen Zwecken der Klinik dienstbar zu machen. Dieser Hinweis des grossen Physiologen blieb unter den Klinikern fast unbeachtet und es ist das grosse Verdienst von Kraus, der neuen Methode praktisch einen Weg gebahnt zu haben. Seitdem haben sich die Freunde des neuen Instrumentes vermehrt.

Strubell (1909, S. 650) nennt das Elektrocardiogramm „eine ganz beträchtliche Erweiterung unseres klinischen Könnens", — Rothberger (1909, S. 21) „eine klinisch werthvolle Methode, die die Klärung wichtiger Fragen beschleunigen wird", — Eppinger, der früher (1909, S. 1091) die Verwendbarkeit des Elektrocardiogramms für klinische Zwecke für zweifelhaft hielt, nennt es heute „ein ausgezeichnetes Mittel zur klinischen Feststellung von Herzleitungsstörungen", — Rehfisch (1910, S. 25) „eine werthvolle Ergänzung unserer klinischer Untersuchungsmethoden".

Auch James (1910, S. 39) sieht es in seiner Arbeit mit Williams bereits für erwiesen an, dass das Elektrocardiogramm für die Diagnose einiger bisher unerklärbarer Herzerkrankungen wesentliche Dienste gethan hat, und sieht einen Grund für die bisher noch nicht allgemeine klinische Verwendung nur in den Kosten der Apparatur und in der Schwierigkeit der Methode.

Für die Verwendbarkeit des Instrumentes in der Klinik haben sich dann unter Anderen ausgesprochen: Samojloff in seiner Arbeit mit Steschinsky (1909) bei Mitralstenose, Lewis (1910, S. 334f.) bei paroxysmaler Tachycardie. Snegireff (1911) hält das Instrument auch auf dem Gebiete der Gynäkologie für werthvoll. Doch mag es genügen darauf hinzuweisen, dass eigentlich nur Hoffmann und Přibram den Werth der Elektrocardiographie bezweifeln. Denn selbst Hering (1909, S. 9) meint zwar, „dass das Elektrocardiogramm dem Kliniker oft nur Bekanntes in neuer Form zeigt", hält aber andererseits die Methode doch für geeignet, „neue Thatsachen" damit zu entdecken.

Hoffmann (1909, S. 622) glaubt, dass das Elektrocardiogramm mit dem Contractionsverlauf nichts zu thun habe, eine Ansicht, mit der dieser Autor wohl isolirt dastehen dürfte.

Und Přibram in seiner Arbeit mit Kahn (1910, S. 517) sieht die klinisch-praktische Bedeutung des Elektrocardiogramms nur in der Deutung von Arrhythmien und Ueberleitungsstörungen, während er bei allen übrigen Erkrankungen „im Elektrocardiogramm zwar öfters eine willkommene Bereicherung des diagnostischen Schatzes" sieht, die jedoch im Einzelnen keine wesentlich neuen Aufschlüsse zu geben im Stande wäre.

Diese Dissonanz in der Beurtheilung kann einem gedeihlichen Fortschritt nicht dienlich sein und ist an sich recht erstaunlich, denn heute,

nachdem bereits 8 Jahre das Saitengalvanometer existirt und bereits seit 4 Jahren Elektrocardiogramme an Kranken aufgenommen werden, dürfte man eigentlich darüber klar sein, ob das Verfahren brauchbare Resultate zu geben im Stande ist. Erklärbar wird diese verschiedenartige Beurtheilung durch den Mangel wirklich grundlegender systematischer Untersuchungen, denn um zu entscheiden, ob die vierjährige Arbeit vergeblich war oder ob wir thatsächlich im Elektrocardiogramm ein diagnostisches Hilfsmittel gewonnen haben, genügen nicht Sentiments, es bedarf dazu statistischer Angaben auf möglichst breiter Basis.

Bevor man aber an die eigentliche Klinik herangeht, ist es nothwendig, die Grundform des normalen Elektrocardiogramms zu kennen und ebenso den Einfluss, welchen die allgemeinen äusseren und inneren Factoren (wie Alter, Herzgrösse, Blutdruck, Athmung, Lage usw.) auf die Form des Elektrocardiogramms ausüben. Dann kann man versuchen, ob sich für bestimmte Erkrankungen bestimmte Abweichungen von der Normalform finden lassen.

Erst wenn wir überall diese Beziehungen wirklich einwandfrei kennen, werden wir zu beurtheilen im Stande sein, ob eine Zacke vergrössert oder verkleinert, ob die Form bestimmter Elektrocardiogramme pathologisch ist oder noch in die Breite des normalen fällt.

Gleichzeitig mit dieser Aufgabe ist die weitere, viel schwierigere verknüpft, im Einzelnen die Variationsbreite der Elektrocardiogrammformen bei Gesunden und Kranken zu bestimmen, denn — wie bei allen biologischen Geschehnissen — giebt es auch natürlich beim Elektrocardiogramm Plus- und Minusvariationen in Bezug auf die Höhe der einzelnen Zacken. Gerade weil dies so ist und weil auch das Elektrocardiogramm sowohl in seiner normalen Form wie in seiner pathologischen eine ziemlich beträchtliche Variationsbreite besitzt, lässt sich die ganze Frage nur statistisch lösen. Es ist nothwendig, aus einem Material von zahlreichen Curven Mittelwerthe zu berechnen.

Dieser Weg ist ausser in der Arbeit von Nicolai und Simons (1909) und in dem Buche von Kraus und Nicolai (1910) bisher nicht eingeschlagen worden und ich folgte daher gern einer Aufforderung von Prof. Nicolai, sein vorhandenes Material in dieser Beziehung durchzurechnen.

Die Ergebnisse dieser statistischen Rechenarbeit sind im Folgenden niedergelegt, und zwar ist vorläufig der Versuch gemacht:

I. die Normalform des EKG. zu bestimmen;

II. den Einfluss folgender Factoren zu bestimmen:

1. Einfluss des Blutdrucks auf das EKG.
2. „ der Herzgrösse „ „ „
3. „ des Alters „ „ „

II. Historisches.

Es soll im Folgenden ganz kurz zusammengestellt werden, was über die einzelnen Zacken publicirt ist. Eine grosse Schwierigkeit ergiebt sich dabei aus der Thatsache, dass häufig genug von den verschiedenen Autoren verschiedene Ableitungsarten verwendet sind. Daraus resultirt

die Unmöglichkeit die einzelnen Curven untereinander zu vergleichen. Gerade bei einer solchen Literaturzusammenstellung sieht man, wie wünschenswerth die von Kraus und Nicolai immer wieder geforderte Normalableitung von beiden Händen wäre. Wenn doch zum Mindesten alle Autoren diese Ableitung regelmässig anwenden und ihr Resultat mittheilen würden, dann könnte es ja nichts schaden, dass sie andere Ableitungen auch noch anwenden und publiciren.

A-Zacke.

Das Vorhandensein einer A-Zacke war schon in den Capillarelektrometercurven von Burdon-Sanderson und Page (1883) sowie in denen von Waller (1889) erkennbar, genauer bestimmt wurden sie von Einthoven (1895), der aber damals auch noch die darauf folgende Ja-Zacke als Aequivalent der Vorhofthätigkeit ansah. Später hat er dann die Ja-Zacke zur Ventrikelthätigkeit gezogen und von Kraus und Nicolai wurde dann auf Grund von Thierexperimenten gezeigt, dass nur die A-Zacke der Vorhofthätigkeit entspricht.

Schon 1906 wies Einthoven darauf hin, dass man in der Höhe der A-Zacke ein klinisch verwerthbares Moment zur Beurtheilung der Vorhofthätigkeit besitze. Er schreibt 1906 auf Seite 148: „On n'a jamais pu, à ma connaissance indiquer d'aucune manière jusqu'ici cette modification dans l'oreillette gauche, la seule, qui vienne au ligne de compte; la méthode d'enregistrement des pulsations veineuses, qui peut rendre de si grands services dans l'examen de l'oreillette droite, n'est absolument d'aucun usage pour les veines pulmonaires de l'homme, par suite d'obstacles anatomiques insurmontables".

Dass man die Form der A-Zacke thatsächlich zur Bestimmung der Vorhofshypertrophie bei Mitralstenose bzw. der Vorhofslähmung verwenden könne, haben Kraus und Nicolai schon in ihrem ersten Vortrage, Mai 1907, gezeigt (S. 16 u. 32). Dies wurde später von Samojloff und Steshinski (1909, Sep.-Abdr. S. 3) bestätigt und in demselben Jahre von Steriopulo (S. 20), einem Schüler Nicolai's, an der Hand eines grossen klinischen Materials im Einzelnen durchgeführt. Es ergiebt sich aus diesen Publicationen, dass man bei Mitralstenose (vor Allem bei der Mitralstenose mit dem „shnap" der Engländer) eine verlängerte und vergrösserte, oft auch in zwei Zacken gespaltene A-Zacke findet.

Eine Vergrösserung der A-Zacke haben Kraus und Nicolai (1910, S. 204) dann weiter im Frühstadium der Arteriosklerose constatiren können, hier soll die Vergrösserung der A-Zacke oft das erste Symptom der Gefäss- bzw. Herzveränderung sein. Diese für die Diagnose ausserordentlich wichtige Angabe ist scheinbar bisher nicht nachgeprüft worden, was doch sehr wünschenswerth erscheinen müsste. Das mir zur Verfügung gestellte Material spricht für die Richtigkeit dieser Annahme, denn es lässt sich (wie in einer späteren Arbeit genauer gezeigt werden soll) statistisch zeigen, dass die A-Zacke thatsächlich bei Arteriosklerose vergrössert ist (in Mittel um 50 pCt.). Eine Verkleinerung der A-Zacke scheint keine wesentlich pathognostische Bedeutung zu haben, giebt doch Nicolai an, dass sie unter Umständen bei der üblichen Ableitung von Arm zu Arm



fehlen kann, allerdings fügt er hinzu, dass dies bei Ableitung vom rechten Arm und linken Bein bei gesunden Personen nie der Fall zu sein scheint.

Dass manchmal das Fehlen der Vorhofzacke ein pathognostisches Zeichen ist, erscheint sicher, so bei überdehntem Vorhof bei Mitralstenose; hierfür haben Samojloff und Steshinsky (1009, S. 5 des Sep.) einen Obductionsbefund beibringen können: Im Elektrocardiogramm einer Mitralstenose hatte die A-Zacke völlig gefehlt und bei der Section erwies sich der Vorhof als stark dilatirt. Dieses Fehlen der Vorhofzacke findet sich vor Allem meist bei Pulsus irregularis perpetuus und bildet so eine Bestätigung der mit Hilfe des Venenpulses erschlossenen Theorie. Der Umstand, dass sie sich im Elektrocardiogramm manchmal doch findet, lässt vermuthen, dass das Lesen der Venenpulscurve schwieriger ist als selbst die gewiegtesten Kenner desselben meinen (vgl. hierzu Nicolai: Die Unregelmässigkeiten des Herzschlages, 1911).

Auch in dem Kampf, der darüber entbrannt ist, ob die fehlende Vorhofthätigkeit auf gänzlichem Stillstand des Vorhofs oder auf einem Flimmern der Vorhöfe beruhe, ist das Elektrocardiogramm hineingezogen worden.

Rothberger und Winterberg (1911) sahen bei fehlendem Vorhof häufig statt der A-Zacke zahlreiche kleine Schwankungen, die sie bei vorhandener A-Zacke niemals gesehen haben wollen und die sie auf das Flimmern der Vorhöfe beziehen.

J-Zacke.

Das Vorhandensein der normalen J-Zacke ist zum ersten Mal von Kölliker und Müller (1856) nachgewiesen worden, aber erst 1883 von Burdon, Sanderson und Page graphisch — allerdings mangelhaft — registrirt worden. (Ueber die Angaben Engelmann's, wonach er bereits im Jahre 1878 die normale J-Zacke mittels des Rheotoms aufgenommen haben will, vergleiche Nicolai: Die thatsächlichen Grundlagen einer myogenen Theorie des Herzschlages, S. 63f.) Einthoven (S 106) hat dann auf rechnerischem Wege gefunden, dass sie die höchste aller vorhandenen Zacken ist.

Da, wie wir weiterhin sehen werden, die Variationsbreite der J-Zacke eine sehr grosse ist, sowohl beim gesunden wie beim kranken Herzen, ist sie bisher in der Klinik weniger berücksichtigt worden als die A- und F-Zacke.

Einthoven (1906, S. 145) hatte ursprünglich angenommen, dass man (ähnlich wie beim Vorhofe in der Höhe der A-Zacke) in der Höhe der J-Zacke einen directen Ausdruck und ein Maass der Herzkraft besitze. Da er aber inzwischen der Vorstellung von Nicolai, wonach das Elektrocardiogramm eine Subtractionscurve verschiedener Partialströme ist, beigetreten ist, und da mit dieser Auffassung ein directer Zusammenhang zwischen Höhe der J-Zacke und Herzkraft unvereinbar ist, so dürfte auch Einthoven heute diese seine ursprüngliche Auffassung verlassen haben.

Einthoven (1906, S. 147) hat dann weiterhin auf Grund eines einzelnen Falles von Mitralinsufficienz, bei der er eine hohe und steile

J-Zacke gefunden hatte, die Grösse derselben speciell auf die Hypertrophie des rechten Ventrikels bezogen, wobei es auffällig erscheinen muss, dass er den von ihm ebenfalls publicirten Fall von Mitralstenose, bei dem die J-Zacke auffällig klein war, unberücksichtigt liess. Ausserdem handelt es sich nicht dabei um eine Ableitung I, ist also eigentlich nicht mit den Befunden anderer Autoren zu vergleichen.

Kraus und Nicolai haben die Höhe der J-Zacke umgekehrt mit der Grösse des linken Ventrikels in Zusammenhang gebracht, wobei sie sich besonders auf Fälle von Arteriosklerose mit hypertrophirtem linken Ventrikel stützten, ein Befund, der durch die vorliegende statistische Arbeit voll bestätigt wird. Ebenso hat Steriopulo eine hohe und steile J-Zacke bei Aortenfehlern gefunden.

Dass dies aber nicht der einzige Grund sein kann geht aus den übrigen Literaturangaben hervor, die hier ziemlich mannigfaltig sind und die sich vorläufig noch nicht unter einen einheitlichen Gesichtspunkt bringen lassen. Wir begnügen uns daher sie aufzuzählen.

Die J-Zacke soll vergrössert sein bei der Exspiration (Einthoven, 1908, S. 562, Grau, 1909, Kraus und Nicolai, 1910, S. 102 und 258), bei körperlicher Arbeit (Einthoven 1906, S. 145) [dies ist jedoch nach Nicolai und Simons (1909, S. 17 des Sep.) nur in 13 pCt. der Fall], bei Aortenklappenfehlern (Steriopulo, 1909), durch Strophanthus (Strubell, 1908, S. 19 des Sep.), im Alter (Nicolai und Funaro, 1908).

Sie wird umgekehrt kleiner bei der Inspiration, bei linker Seitenlage (Grau, 1909, S. 5 des Sep., Kraus und Nicolai, 1910, S. 257), bei Mitralfehlern (Steriopulo, 1909, S. 20 des Sep.), nach körperlicher Arbeit (Müller und Nicolai, 1908 und Nicolai und Simons, 1909) [jedoch nur bei 81 pCt. aller Menschen, vgl. oben], bei Dextrocardie (Nicolai, 1911, S. 6 des Sep.), bei angeborenen Herzfehlern (Nicolai, 1911, S. 9).

Bei den von Einthoven abgebildeten Elektrocardiogrammen eines Falles von angeborenem Herzfehler ist das nicht der Fall, doch dürfte es fraglich sein, ob hier die Diagnose richtig war.

Weiterhin ist eine Verflachung der J-Zacke bei Myocardaffectionen beschrieben (Strubell, 1908, S. 21 des Sep.).

Eine Doppelzacke fand sich bei Galopprhythmus bei chronischer Myocarditis und wurde auf eine Störung des Synchronismus beider Ventrikel bezogen, Rehfisch (1910, S. 19 des Sep.), Pribram und Kahn (1910, S. 512) haben eine Doppelzacke bei excentrischer Hypertrophie beider Herzhälften gesehen.

Die F-Zacke.

Die F-Zacke wurde ebenfalls von Kölliker und Müller (1856) beschrieben, doch hielten sie sie für die zweite Phase der J-Zacke, was erst durch Burdon-Sanderson und Page (1883) richtig gestellt wurde.

Die F-Zacke wird erhöht durch Arbeit (Müller und Nicolai 1908, S. 58), nach Nicolai und Simons nur in 57 pCt. der Fälle (1909, S. 16 des Sep.). Sie wird verkleinert bei forcirter Inspiration (Kraus und

Nicolai, 1910, S. 257), eine Angabe, die von Einthoven bestritten wird, doch wird demnächst eine Arbeit aus der zweiten medicinischen Klinik erscheinen, woraus dieser Einfluss der Inspiration unzweifelhaft hervorgeht.

Die klinische Bedeutung der F-Zacke ist vielfach discutirt worden. Kraus und Nicolai haben behauptet, dass man in der Höhe der F-Zacke einen gewissen Maassstab für die Güte des Herzens habe, hierfür sprechen vor Allem ausser den Erfahrungen der beiden genannten Autoren die Angaben von Einthoven (1908, S. 570) und Strubell (1908, S. 19 des Sep.-Abdr.). In seiner Arbeit mit Simons hat dann Nicolai (1909, S. 10 des Sep.-Abdr.) seinen Standpunkt genauer dahin präcisirt, dass man aus der Höhe der F-Zacke allerdings wesentliche diagnostische und vor Allem prognostische Schlüsse ziehen könne, dass man aber nicht einfach schematisiren und etwa die Güte des Herzens nach der Höhe der F-Zacke in Millimetern abschätzen dürfe.

Gegen die Vermutung, dass man in der Höhe der F-Zacke einen Maassstab für die Güte des Herzens zu betrachten habe, ist von verschiedenen Seiten Einspruch erhoben worden. Diese Frage ist aber heute noch nicht geklärt. Die statistischen Feststellungen sprechen allerdings, wie wir sehen werden, sehr stark für die klinische Bedeutung der F-Zacke. Andererseits sollen in dieser Arbeit die Thatsachen beschrieben werden, die uns die Gesichtspunkte liefern, nach denen man die einzelnen Fälle beurtheilen kann.

III. Ergebnisse der Statistik.

Das Material.

Zur Verfügung standen 1500 Elektrocardiogramme. Davon sind diejenigen der Personen unter 20 Jahren weggelassen, sowie alle diejenigen, bei denen keine genaueren Krankengeschichten angegeben waren, insonderheit jene Daten, auf die es vor allem ankam (Herzgrösse im Röntgenbilde, Blutdruck und Lebensalter). Da es eine ziemlich mühselige Arbeit ist, die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms auszumessen — zumal in jeder einzelnen Elektrocardiogrammcurve stets mehrere Einzelelektrocardiogramme (mindestens 5) gemessen und daraus erst die für jedes Individuum gültigen Mittelwerthe bestimmt sind —, so schien es genügend, das normale Elektrocardiogramm ebenfalls nur aus den für die anderen Zwecke bestimmten Zahlen zu berechnen. Es ist zu bemerken, dass sich also folgende Zahlen stets auf mindestens 2500 Messungen beziehen.

Im Einzelnen habe ich

1. aus 438 Elektrocardiogrammen die Form des Durchschnittselektrocardiogramms berechnet,
2. aus 330 Elektrocardiogrammen den Einfluss des Alters auf das Elektrocardiogramm bestimmt,
3. aus 389 Elektrocardiogrammen den Einfluss des Blutdrucks auf das Elektrocardiogramm bestimmt,
4. aus 313 Elektrocardiogrammen den Einfluss der Herzgrösse auf das Elektrocardiogramm bestimmt.



1. Das Normal-Elektrocardiogramm.

Das Material, das zur Bestimmung des Normalelektrocardiogramms diente, stammt nicht nur von durchaus normalen Personen; es handelt sich im Gegentheil im Wesentlichen um Leute, die gerade ihres Herzens wegen zum Arzt kamen. Dies wird naturgemäss die Durchschnittsform des Elektrocardiogramms beeinflussen und es erscheint nicht ausgeschlossen, dass das Mittelelektrocardiogramm von nur gesunden Leuten in einigen Punkten von der von uns später mitzutheilenden Mittelform abweicht.

Dass diese Abweichungen nicht gross sein können, geht aus der Thatsache hervor, dass unsere zahlenmässigen Messungen fast genau mit der von Kraus und Nicolai S. 101 nnd 102 beschriebenen Form übereinstimmen, die zwar an einem relativ kleineren Material, aber — worauf es hier ankommt — an Herzgesunden gewonnen sind. Dies kann nur darauf beruhen, dass bei kranken Herzen ebensoviel Plus- wie Minusvarianten vorhanden sind, so dass im Durchschnitt dasselbe Resultat herauskommt wie bei Gesunden.

Aber auch abgesehen hiervon ist es für die Klinik von Wichtigkeit, einen Durchschnitt desjenigen Materials zu berechnen, das der Kliniker eben zu sehen bekommt, um entscheiden zu können, ob Abweichungen hiervon als krankhaft oder noch als ins Bereich des Gesunden fallend zu betrachten sind.

Das Elektrocardiogramm, welches in Fig. 1 abgebildet ist, wurde aus 438 einzelnen Elektrocardiogrammen von erwachsenen Menschen über 20 Jahren constructiv gewonnen. Die Elektrocardiogramme jugendlicher Individuen sind, wie schon Nicolai und Funaro hervorgehoben haben, typisch verschieden, so dass sie nicht gemeinsam mit denen der Erwachsenen behandelt werden können.

Wie auf S. 679f. gezeigt werden wird, sind allerdings auch die Elektrocardiogramme der Erwachsenen von dem Alter der Einzelnen abhängig. Mit dem Alter nimmt die J-Zacke zu, die F-Zacke ab; jedoch sind diese Unterschiede relativ so gering, machen sich ausserdem nur im Durchschnitt bemerkbar, da sehr wohl unter Umständen ein junger Mann eine höhere J-Zacke haben kann als ein alter, so dass man, ohne ein wesentlich verschiedenes Resultat erwarten zu müssen, ruhig die Elektrocardiogramme sämmtlicher Erwachsenen zusammen verwerten kann.

Eine Normalform des Elektrocardiogramms steht nicht fest; die Form, die seiner Zeit Einthoven dafür angegeben hat, bei der die Ja-Zacke grösser ist als die Jp-Zacke, ist sicherlich weder die häufigste noch diejenige, die etwa auf das normalste Herz schliessen lässt. Die Normalform, welche Kraus und Nicolai angegeben haben, ist ebenfalls nicht auf Grund von Berechnungen, sondern nur auf Grund eines allgemeinen Eindrucks gewählt worden und es liegt daher kein zwingender Grund vor sie anzuerkennen. Allerdings zeigt die Fig. 1, wenn wir sie mit der von Kraus und Nicolai in ihrem Buche abgebildeten Normalform vergleichen, in den wesentlichsten Punkten gute Uebereinstimmung, wobei zu bedenken ist, dass, wie die beiden Autoren schon hervorgehoben haben, es eine gewisse Variationsbreite giebt, innerhalb derer die

Elektrocardiogramme als normal zu bezeichnen sind. Aus diesem Grunde erscheint es auch richtiger, die in Fig. 1 abgebildete Form nicht als Normalform, sondern als Durchschnittsform des Elektrocardiogramms zu bezeichnen, denn das Wort Normalform schliesst ein Urtheil in sich, während die Bezeichnung Durchschnittsform nur ein Ausdruck der thatsächlichen Verhältnisse ist.

Es ist schon erwähnt worden, dass die hier berechnete Durchschnittsform nicht einmal ein Durchschnitt der Gesunden ist, dass dies aber für die Beurtheilung nichts Wesentliches auszumachen scheint. Es soll aber doch nicht verabsäumt werden, auch hier noch einmal diese einzuschränkende Bemerkung zu wiederholen, aus der hervorgeht, dass die Fig. 1 die Durchschnittsform des klinischen Materials darstellt. Dass diese Form nicht gar zu wesentlich von der Durchschnittsform der Gesunden abweicht, geht aus der Thatsache hervor, dass sie, wie schon erwähnt, den Typen sehr ähnlich ist, welche Kraus und Nicolai aus dem gesunden Material von Soldaten und Unterärzten ausgewählt haben.

Die Verwerthung der 438 Elektrocardiogramme geschah in folgender Weise:

In jedem dieser 438 Elektrocardiogramme wurde auf Grund von mindestens 5 Messungen die Höhe der A-Zacke, der J-Zacke und F-Zacke, und wenn sie vorhanden war, der Jp-Zacke bestimmt[1]). Die so gefundenen Zahlen sind in der umstehenden Tabelle I übersichtlich zusammengestellt, in der die einzelnen Fälle nach der Grösse der einzelnen Zacken zusammengestellt sind. Man sieht aus der Tabelle z. B., dass Elektrocardiogramme mit einer 10 bzw. 9 mm tiefen Jp-Zacke je einmal, mit einer 8 mm tiefen Jp-Zacke 2 Mal vorhanden waren usw.

In der Fig. 2 sind diese Verhältnisse graphisch dargestellt. Man sieht in den 3 Curven links unten, wie sich die einzelnen Fälle in Quetelet'schen Curven nach der Zackengrösse gruppiren. Der Umstand, dass in der Quetelet'schen Curve die A-Zacke viel steiler ist als die F- und J-Zacke, liegt nur daran, dass diese über eine grössere Anzahl von Millimetern variiren. Bezieht man die Rechnung auf procentuale Theile der grössten bei jeder Zacke beobachteten Höhe, wie das in den Curven rechts oben der Fig. 2 geschehen ist, so haben alle Curven eine fast identische Form. Hier sind die Curven genau nach den zahlenmässigen Ergebnissen gezeichnet, die Curven links sind egalisirt ohne etwas Wesentliches zu ändern. Diese Curven sind beigefügt um zu zeigen, dass die berechneten Durchschnittszahlen wirklich verwerthbar sind, d. h. dass die Vertheilung der einzelnen Fälle auf die vorhandene Variationsbreite den überhaupt für biologische Erscheinungen gültigen Gesetzen entspricht.

Aus der Tabelle I sind dann die Mittelzahlen berechnet und in Tabelle II zusammengestellt.

1) Die Ja-Zacke, die nur selten vorhanden ist, wurde nicht berücksichtigt.



Tabelle I.

Grösse der Zacken	Die einzelnen Zacken von der links angegebenen Grösse waren vorhanden			
	A	J	F	Jp
— 10	—	—	—	1 mal
— 9	—	—	—	1 „
— 8	—	—	—	2 „
— 7	—	—	1 mal	3 „
— 6	—	—	—	9 „
— 5	—	—	4 mal	14 „
— 4	—	—	—	**18** „
— 3	—	—	6 mal	14 „
— 2	1 mal	—	3 „	15 „
— 1	1 „	—	6 „	2 „
0	33 „	—	21 „	349 „
+ 0,5	23 „	—	—	—
+ 1	**160** „	—	28 mal	—
+ 1,5	**132** „	—	—	—
+ 2	59 „	3 mal	**96** mal	—
+ 2,5	17 „	3 „	—	—
+ 3	7 „	2 „	**98** mal	—
+ 4	4 „	12 „	**79** „	—
+ 5	1 „	18 „	51 „	—
+ 6	—	22 „	28 „	—
+ 7	1 „	30 „	14 „	—
+ 8	—	30 „	2 „	—
+ 9	—	36 „	1 „	—
+ 10	—	31 „	1 „	—
+ 11	—	23 „	—	—
+ 12	—	22 „	—	—
+ 13	—	**39** „	—	—
+ 14	—	**38** „	—	—
+ 15	—	20 „	—	—
+ 16	—	18 „	—	—
+ 17	—	16 „	—	—
+ 18	—	24 „	—	—
+ 19	—	7 „	—	—
+ 20	—	12 „	—	—
+ 21	—	8 „	—	—
+ 22	—	7 „	—	—
+ 23	—	5 „	—	—
+ 24	—	3 „	—	—
+ 25	—	7 „	—	—
+ 30	—	3 „	—	—
+ 40	—	2 „	—	—

Tabelle II.

Die Zacke	schwankt zwischen		beträgt im Durchschnitt	
	Minimum	Maximum	in mm	in Procenten von J
A	— 2 mm	+ 7 mm	1,8	10
J	+ 0 „	+ 40 „	13,0	100
F	— 6 „	+ 12 „	3,2	25
Jp	+ 0 „	— 10 „	0,7	5

Nach dem Ergebnis dieser Tabelle ist Fig. 1 gezeichnet.

Setzt man den Werth der J-Zacke = 100, so ergiebt sich, dass in dieser Einheit ausgedrückt die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms

die in der letzten Columne der Tabelle II verzeichneten Werthe besitzen; das sind aber Zahlen, die sich relativ leicht dem Gedächtniss einprägen.

Lassen wir die Jp-Zacke als relativ unwichtig fort, so ergeben sich drei Quotienten:

der Quotient J/A = Vorhofquotient = 10,
der Quotient J/F = Ventrikelquotient = 4,
der Quotient F/A = kleiner Quotient = 2,5,

von denen vor Allem der Ventrikelquotient zur Beurtheilung des Elektrocardiogramms, wie schon Kraus und Nicolai hervorgehoben haben und wie wir im Folgenden des Genaueren sehen werden, eine besondere Wichtigkeit hat.

Diese Quotienten sind unabhängig von der absoluten Grösse der einzelnen Zacken und damit, wenigstens bis zu einem gewissen Grade, unabhängig von der Art und Weise der einzelnen Aufnahmen. Da sich späterhin zeigen wird, dass die Aenderung der einzelnen Quotienten ganz besonders charakteristisch für das Elektrocardiogramm ist, so halte ich diese von Nicolai vorgeschlagene Einführung von Elektrocardiogrammquotienten für ausserordentlich zweckmässig. Wir werden die Aenderung der Normalquotienten in allen unseren weiteren Betrachtungen berücksichtigen.

2. Der Einfluss einzelner Factoren auf das Elektrocardiogramm.

a) Einfluss des Alters auf das Elektrocardiogramm.

Um den Einfluss des Alters auf das Elektrocardiogramm festzustellen, sind die Patienten von 20—70 Jahren in 5 Gruppen, welche je 10 Jahre umfassen, eingeteilt und für jede dieser 5 Gruppen sind die einzelnen Durchschnittselektrocardiogramme in derselben Weise, wie in III das allgemeine Durchschnittselektrocardiogramm, bestimmt worden. Die Tabelle III[1]) und die Curven der Fig. 3 zeigen das Resultat.

Tabelle III.

Einfluss des Alters auf die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms.

Altersstufe	Zahl der Fälle	Grösse der Zacken in mm			die Quotienten		
		A	J	F	J/A	J/F	F/A
20—29	44	1,20	11,0	3,35	9,2	3,3	2,8
30—39	82	1,70	10,5	3,14	6,2	3,4	1,8
40—49	83	1,28	12,6	3.30	9,8	3,8	2,7
50—59	76	1,22	11,9	2,55	10,2	4,7	2,1
60—69	45	1,30	13,8	2,15	10,6	6,4	1,7

1) In dieser, wie in allen folgenden Tabellen und dazugehörigen Curven geben die Tabellen die genauen — als Durchschnittswerth gefundenen — Zahlen, in den Curven dagegen sind die Linien dadurch übersichtlich gemacht, dass sie durch Schwerpunktsbestimmungen je dreier aufeinanderfolgender Punkte egalisirt sind, wodurch die Uebersichtlichkeit erhöht, die Genauigkeit aber nicht im Geringsten geändert wird. Ueber die Technik dieser Methode vgl. Nicolai und Rabinowitsch.



Aus den Curven geht ganz besonders deutlich Folgendes hervor:

Die A-Zacke.

Auf die A-Zacke scheint das Alter keinen wesentlichen Einfluss auszuüben. Die A-Zacke schwankt in allen Altersstufen nur zwischen 1,2 und 1,3 mm, eine Ausnahme macht nur das Alter zwischen 30 und 40 Jahren, hier ist die A-Zacke 1,7 mm gross.

Da die Zahlen, wie aus der Tabelle hervorgeht, auf denen die Statistik beruht, gross genug sind, scheint dies kaum einem Zufall zuzuschreiben zu sein, vielleicht dürfte dieser Umstand damit zusammenhängen, dass gerade in diesem Alter bei dem klinischen Material, wie es oben geschildert worden ist, gut compensirte Mitralfehler häufig sind. Da wir durch Steriopulo wissen, dass gerade bei diesen Kranken eine ausserordentlich grosse A-Zacke vorhanden ist, so dürfte vielleicht diese Abweichung dadurch erklärt werden. Später, wenn die Decompensation eintritt, verschwindet die A-Zacke, dies wird aber im Gesammtbild dadurch wieder ausgeglichen, dass im höheren Alter häufig höhere A-Zacken, die Folge von Arteriosklerose, vorhanden sind.

Die J-Zacke.

Die J-Zacke zeigt eine deutliche Vergrösserung mit zunehmendem Alter. Sie wächst im Durchschnitt von 11 mm bis auf 14 mm, d. h. um etwa $^1/_4$ ihrer normalen Grösse.

Die relative Kleinheit der J-Zacke in den vierziger Jahren konnte ebenfalls auf die Mitralfehler, die nach Steriopulo eine niedrige J-Zacke haben, zurückgeführt werden. Welchen Grund die Verkleinerung in den sechziger Jahren hat, erscheint fraglich.

Die F-Zacke.

Die F-Zacke nimmt mit zunehmendem Alter ab, und zwar besonders im höheren Alter. Aus der Curve No. 3 und aus der Tabelle No. III geht hervor, dass sie bis zum 45. Jahre annähernd constant bleibt und etwas über 3 mm beträgt, bis zum 45. Lebensjahre — d. h. bis zu jener Zeit, bis zu der der Mensch leistungsfähig bleibt —, von da ab sinkt sie bis auf 2,1 mm, d. h. um etwa $^1/_3$. Sie nimmt also relativ um ebensoviel ab, als die J-Zacke zunimmt.

Die geschilderten Verhältnisse werden noch deutlicher, wenn man, wie in der Curve b der Fig. 3 gezeigt ist, das Verhalten der Elektrocardiogrammquotienten berücksichtigt:

der Vorhofquotient steigt von 9,2 bis 10,6,
der Ventrikelquotient steigt von 3,3 bis 6,4,
der kleine Quotient sinkt von 2,8 bis 1,7.

Es ergiebt sich aus diesen Bestimmungen, dass die Höhe der einzelnen Elektrocardiogrammzacken im Durchschnitt annähernd bis zu einem Alter von 45 Jahren normal sind, was ja ungefähr mit den allgemeinen klinischen Erfahrungen übereinstimmen dürfte.

b) Einfluss der Herzgrösse auf das Elektrocardiogramm.

Um den Einfluss der Herzgrösse auf das Elektrocardiogramm festzustellen sind 313 Patienten im Alter von 20—70 Jahren, je nach ihrer orthodiagraphisch gemessenen Herzgrösse, in 7 Gruppen getheilt.



In dem Orthodiagramm wurde der Diameter transversalis dexter et sinister (d. h. die grösste Entfernung des rechten und linken Randes der Herzsilhouette von der Mittellinie) einzeln bestimmt und die Summe der beiden so erhaltenen Zahlen als Querdurchmesser gerechnet.

Es ist klar, dass bei dieser Bestimmung nicht allein die Herzgrösse, sondern auch die Herzlage eine gewisse Rolle spielt. Tropfenherzen z. B. werden als relativ zu kleine Herzen, quergelagerte Herzen als relativ zu grosse Herzen in Anschlag gebracht werden, da es jedoch keine einwandfreie Methode giebt, die Herzgrösse am Lebenden zu bestimmen, musste eine bestimmte Methode gewählt werden, und diese Bestimmung des sogenannten Querdurchmessers giebt nach den besten Röntgenuntersuchern immer noch die annähernd richtigsten Resultate. Ausserdem war zu erwarten, dass sich die verschiedenen Factoren in ihrer Wirkung gegenseitig compensiren würden. Will man dies auch in Rechnung ziehen, so erscheinen doch auf alle Fälle die Beziehungen zwischen Querdurchmesser und Elektrocardiogramm einwandsfrei und eindeutig festgestellt. Immerhin ist zu bemerken, dass unter den Herzen mit kleinem Querdurchmesser relativ zahlreiche Tropfenherzen, unter den Herzen mit grossem Querdurchmesser relativ durch Hochstand des Zwerchfells quergelagerte Herzen sich finden.

Die Beziehungen der einzelnen Zacken zur Herzgrösse sind ausserordentlich charakteristisch und sind in Tabelle IV und in den Curven der Fig. 4 zusammengestellt.

Tabelle IV.

Einfluss der Herzgrösse auf die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms.

Herzgrösse	Zahl der Fälle	Grösse der Zacken in mm			Die Quotienten		
		A	J	F	J/A	J/F	F/A
10	39	0,9	7,8	2,8	8,6	2,8	3,1
12	77	1,3	10,7	2,9	8,3	3,7	2,15
13	58	1,3	12.0	3,2	9,2	3,8	2,5
14	53	1,3	13,4	3,2	10,3	4,2	2,5
15	47	1,3	15,0	2,3	11,5	6,5	1,8
16	24	1,5	14,5	2,2	9,7	6,6	1,5
17—19	15	1,2	14,8	1,5	12,3	9,9	1.2

Aus den Curven und aus der Tabelle ergiebt sich Folgendes:

Die A-Zacke.

Auf die A-Zacke scheint die Grösse des Herzens keinen nennenswerthen Einfluss auszuüben, ähnlich wie das Lebensalter.

Die J-Zacke.

Die J-Zacke wächst mit der Herzgrösse; wenn die Herzgrösse von 10 auf 15 cm steigt, nimmt die J-Zacke von 8 auf 15 mm zu, um dann bei noch grösseren Herzen annähernd constant zu bleiben.

Die F-Zacke.

Die F-Zacke nimmt langsam zu bis zu einer Herzgrösse von 14 cm, um dann stark abzusinken.



Bestimmt man, wie in Curve No. 4b geschehen ist, die Quotienten, so ergiebt sich, dass die Quotienten ebenfalls stark variiren:

der Vorhofquotient steigt von 8,6 bis 12,3,
der Ventrikelquotient steigt von 2,8 bis 9,9,
der kleine Quotient sinkt von 3,1 bis 1,2.

Es ergiebt sich aus diesen Bestimmungen, dass die Höhe der einzelnen Elektrocardiogrammzacken ebenso wie die Elektrocardiogrammquotienten für eine Herzgrösse von 14 cm Querdurchmesser den Durchschnittswerth aufweist, was damit übereinstimmt, dass Herzen mit einem Querdurchmesser von 14 cm als normalgrosse Herzen bezeichnet werden. In der Fig. 4 ist diese Stelle durch eine schraffirte Linie markirt. Es ergiebt sich weiter, dass unterhalb wie oberhalb dieser Grenzen die F-Zacke kleiner als in der Norm ist, was eine Bestätigung der von Kraus und Nicolai immer vertretenen Ansicht bedeutet, dass wir in der Grösse der F-Zacke klinisch ein ungefähres Maass für die Güte des Herzens besitzen. Ueber die klinische Bedeutung dieser Abhängigkeit der Herzgrösse siehe die zusammenfassenden Bemerkungen auf Seite 684.

Was die fehlende und negative F-Zacke betrifft, so findet man sie niemals bei kleinen Herzen, meist nur bei einer Herzgrösse über 15 cm. In den 86 Fällen mit Herzgrösse über 14 cm war die F-Zacke fehlend bzw. negativ in 18 Fällen, was ungefähr 21 pCt. ausmacht.

c) Einfluss des Blutdrucks auf das Elektrocardiogramm.

Um den Einfluss des Blutdrucks auf das Elektrocardiogramm festzustellen sind 389 Elektrocardiogramme erwachsener Personen, bei denen der Blutdruck nach Recklingshausen bestimmt worden ist, nach der Höhe des Blutdrucks in 13 Gruppen eingeteilt.

Bei allen Patienten ist der minimale Blutdruck oscillatorisch, der maximale oscillatorisch und palpatorisch bestimmt. Die Einteilung ist nach der palpatorischen Messung des maximalen Blutdrucks vorgenommen.

Der maximale Blutdruck schwankte bei den untersuchten Patienten zwischen 11 und 25 cm Hg. Die Tabelle V sowie die Curven Fig. 5 zeigen übersichtlich die erhaltenen Resultate.

Tabelle V.

Einfluss des Blutdrucks auf die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms.

Blutdruck	Zahl der Fälle	Grösse der Zacken			Die Quotienten		
mm		A	J	F	J/A	J/F	F/A
110	22	1.3	10.0	3,3	7,7	3,03	2,5
120	41	1,2	10.0	4,0	8,3	2.5	3.3
130	69	1,5	12,0	3.3	8,0	3,6	2,2
140	63	1,3	14,0	3,1	10,8	4,5	2,4
150	62	1,3	12.4	2,9	9,5	4,3	2,2
160	33	1,2	13,0	3,0	10,8	4,3	2,5
170	27	1,3	13,0	3,3	10,0	3,9	2,5
180	28	1,4	13,0	2,8	9,3	4,6	2,0
190	13	1,5	13.0	2,7	8,7	4,9	1,8
200	14	1,6	16,0	1,4	10,0	11,4	0,9
220	5	1,3	17,0	0,4	13,0	42.5	0,3
230	4	1,9	19.9	0,4	10,0	47,5	0,2
250	8	0,9	20,0	—	22,0	∞	0



Die A-Zacke.

Die A-Zacke wird durch den Blutdruck scheinbar nur unbedeutend beeinflusst.

Die J-Zacke.

Die J-Zacke wächst sehr stark mit steigendem Blutdruck. Bei niedrigen Werthen ist sie klein (zwischen 10 und 12 cm), bei mittlerem Blutdruck (zwischen 14 und 18 ccm Hg) ist die J-Zacke von immer gleicher Grösse (13 mm), bei noch höherem Blutdruck steigt sie sehr stark (bis zu 20 mm).

Die F-Zacke.

Die F-Zacke sinkt sehr stark mit steigendem Blutdruck. Auch hier ist das Sinken bei subnormalen Werthen (unter 14 cm Hg) nur gering, bei mittlerem Blutdruck bleibt die F-Zacke constant (etwa 3 mm), um bei hohem Blutdruck sehr schnell bis auf 0 zu sinken. Bestimmt man, wie in Curve No. 5b geschehen ist, die Quotienten, so ergiebt sich, dass die Quotienten ebenfalls stark variiren:

der Vorhofquotient steigt von 7,7 bis 22,0,
der Ventrikelquotient steigt von 3 bis in die Unendlichkeit.
der kleine Quotient sinkt von 2,5 bis Null.

Aus den Curven ergiebt sich vor allen Dingen das bemerkenswerthe Resultat, dass die Elektrocardiogramme beim mittleren Blutdruck von 14 bis 18 cm Hg (in der Fig. V ist diese Zone schraffirt) fast völlig constant sind. Auch ergeben sich für diese Periode als Durchschnittswerth ungefähr die normalen Quotienten und mithin das normale Elektrocardiogramm. Bei niedrigem Blutdruck sowie bei höherem Blutdruck zeigen sich starke Abweichungen. Bei niedrigem Blutdruck ist die J-Zacke klein, die F-Zacke relativ gross, bei hohem Blutdruck ist es umgekehrt, die J-Zacke wächst sehr stark, die F-Zacke nimmt ebenso stark ab, so dass der Ventrikelquotient bei niedrigem Blutdruck sehr klein, bei hohem Blutdruck ausserordentlich gross ist, beim Blutdruck von 250 unendliche Grössenwerthe erreicht, was dadurch mitbedingt ist, dass die F-Zacke bei einem Blutdruck über 200 häufig entweder vollkommen fehlt oder gar negativ ist.

Nach alledem sind die Einwirkungen des Blutdrucks auf die Form des Elektrocardiogramms die stärksten und prägnantesten. Wenn man also von einer ursächlichen Beziehung des Elektrocardiogramms zu einem der Factoren sprechen wollte, so läge es am nächsten, hierfür dem Blutdruck den Anspruch zu geben (vgl. die zusammenfassende Bemerkung über die Beziehung des Elektrocardiogramms zu Herzgrösse, Blutdruck und Alter).

Eine besondere Betrachtung verdient die Beziehung des Blutdrucks zur negativen F-Zacke. Ebenso wie dieselbe nur bei grossen Herzen vorkommt, kommt sie nur bei hohem Blutdruck vor, und zwar nur bei einem Blutdruck über 230 cm Hg und wird immer häufiger, je höher der Blutdruck steigt. Es ergiebt sich dies Verhältnis klar aus der Curve Fig. 5b. Man sieht, wie der Ventrikelquotient immer grösser wird.



IV. Zusammenfassende Bemerkungen über die Beziehungen des Elektrocardiogramms zu Herzgrösse, Blutdruck und Alter.

Durch die vorliegende statistische Untersuchung dürfte eine functionelle Beziehung der genannten drei Factoren, Herzgrösse, Blutdruck und Alter, zum Elektrocardiogramm sichergestellt sein; es ist damit aber nicht etwa gesagt, dass hierdurch ein bestimmtes ursächliches Verhältniss der einzelnen Factoren zum Elektrocardiogramm klargelegt ist, denn wir sind vorläufig nicht im Stande die einzelnen Factoren einzeln zu variiren. Mit zunehmendem Alter steigt im Allgemeinen Herzgrösse und Blutdruck; um also den Einfluss des Alters isolirt zu studiren, dürfte man nur die Elektrocardiogramme von Personen mit gleichem Blutdruck und mit gleicher Herzgrösse verwenden; um aber dann hieraus wirklich brauchbare Mittelzahlen zu berechnen, müsste eine genügende Anzahl solcher Elektrocardiogramme vorhanden sein und hierzu wäre ein weitaus grösseres Material nothwendig.

Wir werden also bei der in dieser Arbeit niedergelegten statistischen Zusammenstellung aus den einzelnen Curven für Alter, Herzgrösse und Blutdruck niemals den Einfluss der beiden anderen Factoren völlig ausschliessen können. Immerhin lassen sich folgende Schlussfolgerungen mit Sicherheit erschliessen:

1. Das Durchschnittselektrocardiogramm der Erwachsenen hat annähernd die Form der Fig. 1; es verhält sich $J:F:A = 100:25:10$.

2. Dieses Durchschnittselektrocardiogramm ist nur bei Menschen im kräftigen Lebensalter (20—50 Jahre), nur bei Herzen von mittlerer Grösse (Querdurchmesser **14** cm) und nur bei mittlerem Blutdruck (14—17 cm Hg) zu erwarten.

3. Auf die A-Zacke hat Alter, Blutdruck und Herzgrösse keinen wesentlichen Einfluss.

4. Bei jüngeren Leuten, bei niedrigem Blutdruck und bei kleinen Herzen ist die J-Zacke relativ kleiner, die F-Zacke relativ grösser als im Normalelektrocardiogramm; bei älteren Leuten bei hohem Blutdruck und bei grossem Herzen ist es umgekehrt.

5. Eine negative F-Zacke kommt nur bei älteren Leuten, bei hohem Blutdruck und bei grossem Herzen vor.

6. Aus der Thatsache, dass sich in den untersuchten Beziehungen die beiden Ventrikelzacken (J und F) immer entgegengesetzt verhalten, geht die Wichtigkeit des **Ventrikelcoefficienten** $\frac{J}{F}$ hervor. **Der Ventrikelcoefficient wächst mit dem Alter, mit dem Blutdruck und mit der Herzgrösse.**

Zum Schlusse dieser Arbeit spreche ich dem Herrn Prof. G. F. Nicolai, meinem verehrten Lehrer, meinen verbindlichsten Dank aus für die Anregung, die freundliche Ueberlassung des Materials und für die gütige Unterstützung bei der Zusammenstellung der Arbeit.



Literatur.

1. Burdon-Sanderson and Page (1883), On the electrical Phenomena of the excitatory process in the heart of the Frog and the Tortoise as investigated photographically. Journ. of Physiol. Vol. IV. p. 327.
2. Einthoven (1895), Ueber die Form des menschlichen Elektrocardiogramms. Pflüger's Arch. Bd. 60. S. 101.
3. Derselbe (1903), Ein neues Galvanometer. Ann. d. Physik. 4. Folge. Bd. 12. S. 1059.
4. Derselbe (1906), Le Télécardiogramme. Arch. Internat. de Phys. T. IV.
5. Derselbe (1908), Weiteres über das Elektrocardiogramm. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 122. S. 517.
6. Engelmann (1878), Ueber das Verhalten des thätigen Herzens. Pflüger's Arch. Bd. 17. S. 68.
7. Eppinger und Rothberger (1909), Zur Analyse des Elektrocardiogramms. Wiener klin. Wochenschr. No. 31.
8. Eppinger und Stoerck (1909), Zur Klinik des Elektrocardiogramms. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 71.
9. Grau (1909), Ueber den Einfluss der Herzlage auf die Form des Elektrocardiogramms. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69. H. 3 u. 4.
10. Hering (1909), Ueber die klinische Bedeutung des Elektrocardiogramms. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 1.
11. Hoffmann (1909), Die Kritik des Elektrocardiogramms. Verhandl. d. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden.
12. Hoffmann (1910), Zur Deutung des Elektrocardiogramms. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 133. S. 562.
13. James and Williams (1910), The Elektrocardiogramm in Clinical Medicine. American journal of the medical sciences. XI.
14. Kölliker und Müller (1856), Nachweis der negativen Schwankung am natürlich sich contrahirenden Muskel. Verh. d. phys. med. Ges. Würzburg. Bd. 6. S. 528.
15. Kraus-Nicolai (1907), Ueber das Elektrocardiogramm unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Berliner klin. Wochenschr. No. 25, 26, 27.
16. Dieselben (1910), Das Elektrocardiogramm des gesunden und kranken Menschen. S. 204.
17. Lewis (1910), Auricular fibrillation and its relationship to clinical irregularity of the heart. Reprinted from „Heart". Vol. I. No. 4. p. 306.
18. Müller und Nicolai (1908), Ueber den Einfluss der Arbeit auf das Elektrocardiogramm des Menschen. Sitzungsber. d. Phys. Ges. Berlin und Centralbl. f. Phys. Bd. 22. No. 2.
19. Nicolai (1909), Die thatsächlichen Grundlagen einer myogenen Theorie des Herzschlages. Arch. f. Anat. und Phys. Suppl. S. 1.
20. Nicolai-Simons (1909), Zur Klinik des Elektrocardiogramms. (Die Zacken F und Jp.) Med. Klinik. 1909. No. 5. S. 160.
21. Nicolai (1911), Das Elektrocardiogramm bei Dextrocardie und anderen Lageveränderungen des Herzens. Berliner klin. Wochenschr. No. 2. 1911.
22. Nicolai und Funaro (1908), Das Elektrocardiogramm des Säuglings. Verhandl. der Phys. Ges. Berlin und Centralbl. f. Phys. Bd. 22. No. 2.
23. Nicolai (1911), Die Unregelmässigkeiten des Herzschlages. Ergebnisse der wissenschaftlichen Med. No. 11 u. 12.
24. Přibram (1909), Ueber die Bedeutung des Elektrocardiogramms für die Beurtheilung der Herzkrankheiten. Münchener med. Wochenschr. S. 786.
25. Přibram und Kahn (1910), Pathologische Elektrocardiogramme. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 99.



26. Rothberger (1909), Ueber das Elektrocardiogramm. Wiener klin. Wochenschr. No. 13.
27. Rothberger und Winterberg (1911), Ueber das Flimmern des Vorhofs im Elektrocardiogramm. 1911.
28. Rehfisch (1910), Die experimentellen Grundlagen des Elektrocardiogramms. Deutsche med. Wochenschr. No. 21 und 22.
29. Samojloff und Steshinsky (1909), Ueber die Vorhofserhebung des Elektrocardiogramms bei Mitralstenose. Münchener med. Wochenschr. No. 38. S. 1942.
30. Steriopulo (1909), Das Elektrocardiogramm bei Herzfehlern. Diese Zeitschrift. 7. Band.
31. Snegirew, Das Myomherz. Elektrocardiographische Studien auf dem Gebiete der Gynäkologie. Internat. Congress für Gynäkologie. Petersburg 1911.
32. Strubell (1909), Zur Klinik des Elektrocardiogramms. Verhandl. d. Congr. f. innere Medicin. Wiesbaden 1909.
33. Dersolbe (1908), Ueber functionelle Diagnostik und Therapie der Herzkrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. No. 42 und 43.
34. Waller (1889), On the electromotive changes connected with the beat of the Mammalian Heart and of the Human Heart in Particular. Philos. transactions. Roy. Soc. London. Vol. XV. p. 169.
35. Waller (1887), A demonstration on man of electromotive changes accompanying the hearts beat. Journ. of Phys. VIII. p. 229.



L.

Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten in Hamburg.
(Leiter: Med.-Rath Prof. Dr. Nocht.)

Qualitative Leukocytenblutbilder mit Einbeziehung der vereinfachten Arneth'schen Methode und ihre plastische Darstellung mit einem Differentialleukocytometer.

Von

Dr. **V. Schilling**-Torgau,
Assistenzarzt, commandirt zum Institut.

(Hierzu Tafel XXIV—XXVI und 1 Curve im Text.)

Theorie der Eintheilung der Leukocytenblutbilder.

Die Lehre von der Leukocytose erfreut sich seit Jahrzehnten als ein interessantes und schwieriges Capitel fast aller Zweige der Medicin einer ausgedehnten Beachtung und Untersuchung. Wir können hier bei der zahlreichen Literatur nur einen ganz kurzen Ueberblick über die Fortschritte auf diesem Gebiete geben. Das Wesentlichste findet sich in den in dieser Hinsicht vorzüglichen Lehrbüchern der Blutkrankheiten von Grawitz (1) und Naegeli (2).

Wie im ganzen Bereiche der Hämatologie lässt sich auf diesem Sondergebiete ein Verlauf feststellen, der einerseits von einer erst oberflächlichen Empirie der Zahlenverhältnisse und der Zellarten zu einem sehr differencirten Studium jeder einzelnen Zelle, andererseits von ganz allgemeinen grossen Erwartungen für die Klinik zu der resignirten Erkenntniss von der principiellen, nur graduell unterschiedenen Gleichheit fast aller Blutbefunde führt.

Die erste Möglichkeit zur gesetzmässigen Erforschung der Leukocyten wurde durch die Zählverfahren gegeben. Aus vielen Hunderten kasuistischer Mittheilungen und specieller Studien liess sich zwar in grossen Krankheitsgruppen eine leidlich regelmässige Vermehrung bzw. Verminderung der Leukocyten feststellen, aber mit zahllosen individuellen und unerklärlichen Ausnahmen musste der Werth dieser Untersuchungen erheblich sinken.

Eine wesentliche Errungenschaft waren die Ehrlich'schen differencirenden Blutfärbungen. Unter Berücksichtigung der charakteristischen Granulationen gelang eine ganz andere Sonderung der Leukocyten, die sich durch histologische Methoden auch auf die Ursprungsstätten, Knochenmark, Lymphdrüsen und Milz ausdehnen liess. Der klinisch bis heute bewährte Dualismus[1]) der Leukocyten nach ihrem Ursprunge von einem

1) Auch von gemässigten Unitariern anerkannt [Pappenheim-Ferrata (33)], embryologisch und vergleichend anatomisch ist m. E. der Unitarismus, d. h. die Abstammung aller Blutelemente von gleichen Stammzellen wohl vertretbar.



myeloischen oder lymphatischen Systeme konnte aufgestellt werden. Damit waren die Grundlagen für Unterscheidung von Lymphocytosen oder speciellen Leukocytosen gegeben. So wurde ein neuer Factor für die Werthung von Leukocytenveränderung in der möglichen Differentialbeobachtung einzelner Zellklassen geschaffen.

In Folge weiteren Ausbaues der Färbemethoden, insbesondere der Kerndarstellung, wurde diesen beiden wichtigen Untersuchungsmethoden ein dritter wichtiger Factor durch ein genaues morphologisches Studium der Einzelzelle selbst hinzugefügt. Das vorher nur gelegentlich notirte Auftreten von pathologischen, d. h. in normalem Blute nicht vorkommenden Einzelformen innerhalb einer Zellart (z. B. den Neutrophilen) wurde allgemeiner bemerkt und bei den verschiedensten Krankheiten das Vorhandensein von Myelocyten und Metamyelocyten (Pappenheim) festgestellt. Diese pathologischen Zellformen, die vorher nur bei den eigentlichen Blutkrankheiten, Leukämie usw., als wichtig studirt waren, begannen die vorher gezogene scharfe Grenze zwischen Leukocytose und Leukämie zu verwischen. In schweren Sepsisfällen, bei Carcinose des Markes usw. wurden Blutbilder gefunden, die den von Leukämien täuschend ähnlich sahen. Andererseits gab es in der Gruppe der Pseudoleukämien oder besser Aleukämien ausgesprochene Krankheiten des hämatopoetischen Apparates ohne charakteristischen Blutbefund. Die Hoffnung, diese Formen durch ein ganz specielles Zellstudium dennoch erkennen zu können, hat sich bisher nicht bewahrheitet, obgleich gewisse Veränderungen in der differentiellen Zusammensetzung (Pinkus'sches Zeichen) nach eingehenderen neueren Untersuchungen [Benjamin (4), Hess (5), Fabian (6, 7) u. A.] auch hier Fortschritte erwarten lassen. Gleiches lässt sich von einer grossen Gruppe von Krankheiten mit weniger charakteristischen Blutveränderungen [z. B. Banti, chronischen Protozoenkrankheiten, Basedow und Basedowoid gegen Struma (Kocher (8), Caro (9) u. A.), Beriberi usw.] sagen. Nur eine sorgfältig ausgeführte Zählung im Verein mit differenzirtester Beobachtung der Einzelzellklassen verspricht hier vorläufig Erfolge für die Diagnose.

Die speciell diagnostisch werthvolle Bedeutung der Eosinophilen ist bis heute nur immer befestigt worden [Dunger (10), Stäubli (11) u. A.].

Dennoch erwiesen sich, ebenso wie früher die Zahlenverhältnisse, auch die Differentialzählungen als nicht ausreichend typisch, um selbst bei Combinationen beider Methoden immer ein sicheres Ergebniss zu gewährleisten. Der von Türck (12) am Schlusse seiner Untersuchungen formulirte Satz, dass alle Blutbilder nur Symptom sind, mithin wie alle klinischen Symptome durch die verschiedensten Ursachen in gleicher Weise ausgelöst werden können, musste sich mit weiterer Ausdehnung der Kenntnisse nur mehr festigen.

Die Anwendung der histologischen Methoden und der experimentellen Thieruntersuchung zeigte mit immer grösserer Deutlichkeit, dass charakteristische Befunde im Blute gerade auch bei den einfachen Leukocytosen mit annähernd parallelen Befunden im Knochenmark oder dem lympha-



tischen System einherzugehen pflegen [vertreten von Naegeli (2) und vielen Anderen, z. B. Pappenheim (Folia haematologica), neuerdings Ziegler und Schlecht (14), Bennecke (15) u. A.], dass mithin das periphere Blutbild principiell nur ein Resultat der Umwandlung der hämatopoetischen Organe ist. Allerdings war von Leukämien her bekannt, dass keineswegs ein absoluter Parallelismus vorhanden zu sein braucht.

Die bisherigen Theorien über die Leukocytose führten die verschiedensten Gründe für die Zunahme oder Abnahme der Leukocyten im peripheren Blute an. Die Behauptung directer Umwandlung von Lymphocyten zu Leukocyten im peripheren Blute wird heute wohl nur noch von Grawitz (1, 13) und seinen Schülern vertreten. Am verbreitesten war die Lehre von der positiven oder negativen Chemotaxis der Leukocyten den verschiedenen schädigenden Ursachen gegenüber; eine Erweiterung dieser Lehre war die Annahme einer in Krankheitsfällen eintretenden veränderten Vertheilung der weissen Blutzellen auf Peripherie und innere Organe (Werigo, Jacob und Goldscheider u. A.) Für die Leukopenie schuf Löwit den Begriff der Leukolyse, d. h. einer rapiden Auflösung der kreisenden Leukocyten. In neuerer Zeit begründete Arneth (16, 17) die Gesammtlehre von der Leukocytose auf eine Verbrauchs- und Ersatztheorie und glaubte, alle Erscheinungen der Leukocytose durch das Spiel zwischen Anforderung, Mehrlieferung und Mehrverbrauch der Zellen erklären zu können. Am wenigsten beachtet ist die theoretisch durchaus nothwendige Annahme einer allgemeinen physiologischen Regulirung der Leukocytenzahl und -Zusammensetzung in ähnlicher Weise wie die der Körpertemperatur, der Serumzusammensetzung usw. [Zoja (18], durch deren krankhafte Störung erst pathologische dauernde Verschiebungen im Zellgleichgewicht möglich wären. Alle diese Theorien dürften aber nur Hilfsbedeutung haben, obgleich jede einzelne hier und da vorwiegende Befunde in besonderen Fällen für sich anführen kann gegenüber der Lehre von der Leukocytose als einem directen Symptom der Veränderung der hämatopoetischen Organe. Naegeli hat die Leukopenie des Typhus z. B. in einfacher experimenteller Weise durch den Nachweis der degenerativen bzw. hemmenden Einwirkung von Typhustoxinen auf das Knochenmark selbst zeigen können, viele andere Untersuchungen haben die Vermehrung der Leukocytenproduction bei septischen Leukocytosen unzweifelhaft nachgewiesen.

Aus diesen neueren Ansichten resultirt die ausserordentliche Wichtigkeit, welche eine Erweiterung unserer Kenntnisse von der Morphologie der Einzelzelle besitzen würde, da pathologische Umänderungen, Zeichen eines jugendlicheren Zustandes usw. ganz unabhängig von Zahl und Zusammensetzung der Leukocyten uns Aufschlüsse über Veränderungen der hämatopoetischen Organe selbst zu geben vermöchten.

Diesen Weg ist Arneth (16, 17) gegangen. Arneth ging von der erwähnten Beobachtung einzelner jugendlicher neutrophiler Leukocyten und Myelocyten bei Infectionskrankheiten aus und stellte aus der Beobachtung der Kernform der Neutrophilen eine regelmässige durch-



gehende Veränderung in der gesammten neutrophilen Zellklasse fest, die, **unabhängig** von Alter und Geschlecht des Patienten, von der Gesammtzahl und Differentialzusammensetzung der Leukocyten eine für gewisse Krankheitsgruppen recht gut übereinstimmende Veränderung der neutrophilen Einzelzellen erkennen liess. Auf Grund folgenden Schemas construirte er eine fortlaufende Reihenfolge nach der Form und Zahl der Kerntheile der neutrophilen Leukocyten.

Arneth'sches neutro-
Kern-

	Zahl	1			2			3			
		M	W	T	2 K	2 S	1 K 1 S	3 K	3 S	2 K 1 S	2 S 1 K
A.	6 000	—	0,2	5	0,27	23,5	11,7	2,27	5,6	16,7	16,4
B.	9 400	—	—	5	1	13	16	3	3	25	13
C.	27 100	1	2	34	—	38	15	1	—	1	6
D.	4 200	—	5	55	4	21	15	—	—	—	—

Nach der Zahl der überhaupt vorhandenen Kerntheile von 1—5 bildete er 5 Hauptklassen, die er in weitere Unterklassen nach der Form der Kerntheile selbst (K = runder Kerntheil, S = länglicher Kerntheil, Schlinge) zerlegte. Nur die erste Klasse, die die „mononucleären" Neutrophilen gegenüber den polynucleären zusammenfasste, zerlegte er in M-Zellen = Myelocyten, W-Zellen = Zellen mit wenig gebuchteten Kernen und T-Zellen = Zellen mit tiefgebuchteten Kernen. Er behauptete nun, dass jedes Mal die Zelle der früheren Klasse oder Unterabtheilung jünger sei als jede der späteren. Er constatirte, wenn er 100 im mikroskopischen Präparat beobachtete neutrophile Leukocyten in dieses Schema eingetragen hatte, bei vielen Krankheitsfällen eine Verschiebung der Zahl aus den höheren Klassen in die niedrigeren, eine „Verschiebung nach links", die nach seiner Theorie gleichbedeutend mit einer Verjüngung des Blutbildes war. Er sah in dieser Verschiebung den Ausdruck einer vermehrten Bildung jugendlicher Zellen als Resultat einer vermehrten Anforderung an den Verbrauch von Leukocyten. Wenn dieser Verbrauch gedeckt wurde, blieb die Zahl gleich [Normocytose (Schema A)], wenn er übercompensirt wurde, entstand die Hyperleukocytose (B und C), wenn er nicht gedeckt wurde, die Hypoleukocytose oder Leukopenie (D). Die Verschiebung in den Kernformen drückte er durch den Vorsatz Iso- oder Aniso- aus (= mit Verschiebung oder ohne Verschiebung). Er fand so, dass es Iso- und Aniso-Normocytosen, Iso- und Aniso-Hyperleukocytosen, Iso- und Aniso-Hypoleukocytosen gab; dabei fand sich, dass die Isoleukocytosen mehr bei physiologischen Veränderungen der Leukocyten eintraten, während die Anisoleukocytosen die pathologischen Veränderungen der Leukocyten ausdrückten. Mit grosser Deutlichkeit ging aus der sehr ausgedehnten Anwendung dieser Methodik hervor, dass ganz gleiche Zahlenverhältnisse, ja sogar ganz gleich differentiell zusammengesetzte Blutbilder durch das

Vorhandensein oder Fehlen, sowie durch den Grad einer Verschiebung charakteristisch gesondert wurden. Die histologischen Unterlagen der Arneth'schen Eintheilung nach der Kernform haben einer zahlreichen Kritik nicht standgehalten [s. Sammelkritik Schilling-Torgau (44)], das Factum der Verschiebung ist aber nach übereinstimmendem Urtheil unwiderleglich vorhanden. Zur Orientirung füge ich folgende nach Arneth's Buch zusammengestellten Curven

philes Blutbild.

teile.

4					5					Fall der Monographie Arneth's (16):
4 K	4 S	3 K 1 S	3 S 1 K	2 K 2 S	5 K	4 K 1 S	3 K 2 S	4 K 2 S	3 K 3 S	
3,8	0,07	6,4	1,6	4,73	1,0	1,4	0,4	0,07	0,07	Dr. A.
10	—	5	—	4	1	1	—	—	—	Dr. P., Verdauung.
—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	Fall 53.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Fall 49.

bei (Tabelle S. 692). Aus diesen Curven geht augenscheinlich hervor, dass die Veränderung des Blutbildes immer eine sehr ähnliche ist, dass sie am charakteristischsten in der 1. Klasse gegenüber dem normalen ausgeprägt ist und dass sie sich im Ganzen wenig durch Auftreten echt jugendlicher Elemente (M- und W-Zellen) ausbildet[1]). Die Arneth'schen T-Zellen, die das Hauptcontigent der Arneth'schen Verschiebungszellen ausmachen, sind meines Erachtens degenerativ schlecht ausgebildete polynucleäre Zellen, die statt eines gelappten Kernes nur einen stabförmigen pyknotischen Kern zu bilden vermochten. Ich habe diese Ansichten an anderer Stelle unter Würdigung der von vielen Seiten [Zelensky (19), Pappenheim[2]), Kothe (20) und Sonnenburg (21) u. A.] gemachten Vorschläge zur Verbesserung der Methoden eingehend gewürdigt [Schilling-Torgau (44)] und fasse hier nur kurz die Ergebnisse und den Modus meiner Eintheilung (23) zusammen:

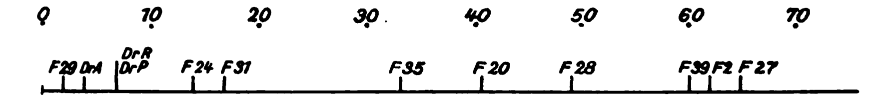
1. Die Zellen von Arneth's 1. Klasse sind nicht alle jugendlich.
2. Unzweifelhaft jugendlich sind:
   a) die Myelocyten = M-Zellen,
   b) die Metamyelocyten = W-Zellen und der Theil der T-Zellen, die durch einen jugendlich strukturirten Kern, Grösse oder Basophilie des Protoplasmas sich als echte Uebergänge zwischen dem runden Myelocytenkern und dem gelappten Kern des neutrophilen reifen Leukocyten erweisen.

1) Eine Ausnahme bildet F 31, jedoch ist die Verschiebung in der I. Kl. entsprechend der klinischen Bedeutung nicht so extrem. Das Hauptgewicht liegt hier mehr in den lymphocytären Gruppen.

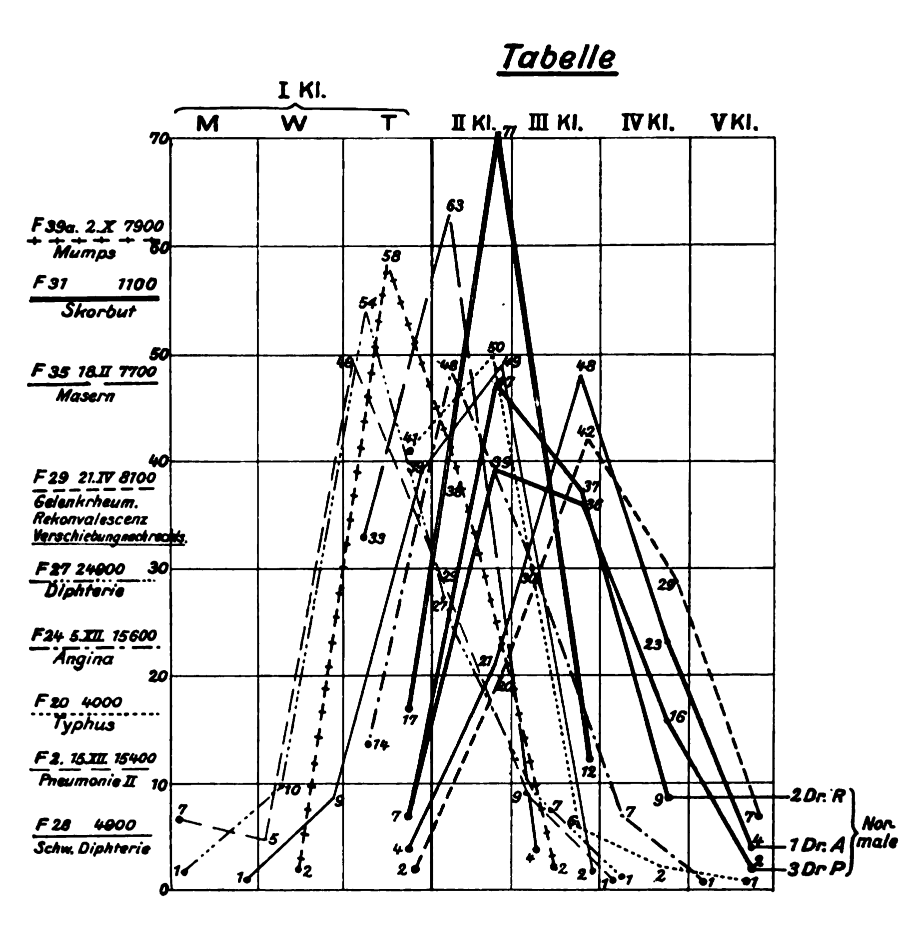
2) Pappenheim, Folia haematologica, III. p. 609, V. p. 509, VII. p. 85 und Atlas der menschlichen Blutzellen.



3. Pathologisch oder degenerativ einkernig sind die Neutrophilen der T-Klasse mit pyknotischem, oft bizarrem Kernstabe, wie sie sich z. B. bei Typhus, bei schwerster Verschiebung, fast ausschliesslich vorfinden. Diese Zellen habe ich als Stabkernige den Jugendlichen gegenübergestellt, um dadurch eine histologisch und klinisch begründete Trennung der Blutbilder in jugendlich- und pathologisch-degenerativ Verschobene zu ermöglichen.



Verschiebung in der I. Kl. allein.



4. Die Arneth'sche 2.—5. Klasse wird unter Aufgabe der überflüssigen Unterabtheilungen in eine Gruppe von typisch-polymorphkernigen Neutrophilen als Segmentkernige zusammengefasst.

5. Die Klassen der Neutrophilen lauten demnach:

a) Myelocyten, b) Jugendliche, c) Stabkernige, d) Segmentkernige.

6. Diese neutrophile Eintheilung wird einfach eingereiht in das Differentialblutbild aller Leukocyten, so dass die übertriebene und specielle Beachtung des neutrophilen Blutbildes ausfällt. Ich erhalte demnach 8 Zellklassen:

Klasse	Art	Normalprocent
I	Basophile Leukocyten	0—1
II	Eosinophile Leukocyten	2—3
III	Neutrophile Myelocyten	—
IV	„ Metamyelocyten oder Jugendliche	—
V	„ Stabkernige	4
VI	„ Segmentkernige	63
VII	Lymphocyten	23
VIII	Grosse Mononucleäre und Uebergangsformen	6

(Statt genauerer Beschreibung siehe die Tafel XXIV, Abb. 2.)

7. Auf Grund mehr als 2jähriger Untersuchungen in zahlreichen Krankheitsfällen construirte ich einen Differentialleukocytometer[1]) genannten Apparat (s. Tafel XXIV, Abb. 1), mit dessen Hülfe eine schnelle praktische Auszählung der mikroskopischen Präparate möglich war. Der Apparat liefert procentuale Leukocytenbilder der unter 6 genannten Zusammensetzung, und stellt sie demonstrativ dar. Das kurz erwähnte Princip ist, dass 100 Stahlkugeln genau gleicher Grösse auf 8 den Zellarten entsprechenden Röhren nach dem Präparat vertheilt werden. Die Röhren sind so geaicht, dass das normale Blutbild einen horizontalen Strich, die Normale, bildet (s. Tafel XXIV, Abb. 1 und 3). Dadurch sind Abweichungen nach unten und oben, Verminderungen oder Vermehrungen, gut ablesbar. Besonders deutlich markirt sich die Arneth'sche Verschiebung in den 4 Mittelröhren der Neutrophilen, da zwei normal leer sind (Myelocyten und Jugendliche), die dritte (Stabkernige) nur 4 pCt. höchstens enthält.

Ebenso deutlich markiren sich alle übrigen Veränderungen relativer Zusammensetzung: Lymphocytose, Mononucleose, Eosinophilie[2]).

Eine farbige Tafel gewährleistet, am Fussende des Apparates angebracht, möglichst gleichmässige Benutzung durch die mit dem Apparat Arbeitenden (genauere Beschreibung s. Schilling-Torgau 23).

Das Verdienst Arneth's ist es, durch eine genaue Methodik eine sehr constante Zusammensetzung der neutrophilen Zellklasse normal und eine gesetzmässige Veränderung der gesammten Zellklasse pathologisch nachgewiesen zu haben. Wenn auch seine theoretische Erklärung nur für einen Theil der Fälle annehmbar bleibt, in den Myelocyten und Metamyelocyten durch alle Uebergänge mit den reifen Formen verknüpft auftreten (Sepsis etc., auch Leukämie), für andere Fälle, besonders Leukopenien (Typhus u. A.) aber eine von vornherein pathologisch und vermindert erfolgende Bildung angenommen werden muss, so wird doch dadurch das

1) Erhältlich bei Karl Zeiss, Jena, Geschäftsstelle Hamburg.

2) Kernhaltige Erythrocyten, Plasmazellen etc. werden in einer besonderen Rubrik des beigegebenen Notizblockes registrirt.

Factum der Verschiebung selbst in keiner Weise berührt. Weit besser als durch die Verbrauchstheorie erklärt sich, wie gesagt, die Veränderung des Blutbildes durch die directe Beeinflussung der hämatopoëtischen Organe.

Da die Neutrophilen nun bei allen Leukocytosen betheiligt zu sein pflegen, da in einer grösseren Anzahl von Leukopenien jetzt ebenfalls nachweisbar „Verschiebungen" vorhanden sind, da wir ferner die übernormalen, normalen und subnormalen Zahlen nun durch ein von der Zahl unabhängiges Unterscheidungszeichen charakteristisch zu sondern vermögen, so ist m. E. der Werth der Feststellung der Arneth'schen Verschiebung ein ganz ausserordentlicher, ja ganz unentbehrlicher. Wir dürfen zwar nicht erwarten, immer einen directen Maassstab für die Körperschädigung im ganzen zu erhalten, stets aber haben wir einen Anhalt für die Mitbetheiligung des Knochenmarkes durch Reiz oder Hemmung, die bei allen neutrophil-leukocytotactischen Krankheiten parallel bis fast gleich dem Gesammtzustande sein wird. Beziehen wir dieses neutrophile Bild in die gewöhnliche Differentialzählung ein und stellen es übersichtlich zusammen, wie ich es mit meinem Differentialleukocytometer versucht habe, so erhalten wir ausserordentlich verschiedene Typen von Blutbildern.

Es ist nach der Grösse des Gebietes noch nicht möglich, absolute Durchschnittsbilder für einzelne Krankheiten zu geben; dennoch hoffe ich, an diesen ausgewählten Fällen das Vorhandensein gewisser charakteristischer Gruppen gut erweisen zu konnen; der Hauptzweck der Arbeit aber ist, zu zeigen, wie sich drei wesentliche Factoren bei der Leukocytenbeobachtung erst diagnostisch, theilweise auch prognostisch, werthvoll ergänzen:

1. Die Gesammtzahl,
2. die Diffentialzusammensetzung,
3. die feinere Zellhistologie der Einzelklasse in der Arneth'schen Verschiebung.

A. Normales und pseudo-normales Blutbild.

(Tafel XXIV, Abb. 3.)

Die Normale ist nach dem Durchschnitt der Lehrbücher [Ehrlich-Lazarus (24), Grawitz (1), Naegeli (2), Arneth (7) u. A.] construirt; die Säulen bilden einen horizontalen Strich. Die Zellklassen sind die gleichen der früheren Autoren bis auf die Neutrophilen, bei denen für das normale Blutbild die Rubrik Stabkernige hinzukommt. Auf Grund der von Arneth berechneten 5,2 pCt. Neutrophiler der 1. Klasse und eigener Untersuchung berechnet sich ihre Zahl für 67 pCt. neutrophiler Zellen auf 3,5, abgerundet 4 pCt., im Gesammtleukocytenbild, die in Röhre V gesondert gezählt wurden.

Metamyelocyten sind Gelegenheitsfund. Myelocyten fehlen. Das normale Blutbild lautet also sammt den physiologischen Schwankungen:



Normales Blutbild	I = B Basophile	II = E Eosinophile	III = M Myelocyten	IV = J (Metamyelocyten) Jugendliche	V = St Stabkernige	VI = S Segmentkernige	VII = L Lymphocyten	VIII = Gr. M Gr. Mononucleäre
maximal	(1)	(4)	(0)	(1)	(5)	(66)	(25)	(8)
normal	1	3	0	0	4	63	23	6
minimal	(0)	(2)	(0)	(0)	(2)	(61)	(21)	(4)

Als Gesammtzahl der Leukocyten erscheint mir die Arneth'sche Berechnung von 5 bis 6000 für normale Erwachsene besser zu stimmen als die früheren Angaben; sicher sind Werthe von über 8000 bei nüchternem Magen und von unter 5000 bei uns pathologisch. Der Grund für scheinbare Abweichungen liegt meistens in latenten Krankheiten: Tuberculose Lues, Chlorose usw.

Sehr wesentlich ist, dass nach Arneth und seinen Nachuntersuchern die sogenannten physiologischen Leukocytosen in der Verdauung, nach Bädern, nach Muskelübung usw., anscheinend auch nach Blutverlusten, ohne Verschiebung verlaufen. Hier entscheidet die Gesammtzahl und meist vorhandenes Ueberwiegen von Neutrophilen im Differentialbilde. Während bei Arneth das neutrophile Blutbild gleich bleibt, sehen wir im Differentialleukocytometer schon das relative Sinken der Lymphocyten und Steigen der Neutrophilen in Säule VI.

Ein sehr feiner Anzeiger des normalen Blutbildes sind ferner die Eosinophilen, die mindestens zu 2 pCt. vorhanden sein müssen. Ein Beispiel fast normalen Befundes ist Tafel XXIV, Abb. 5c; 9400 Leukocyten, wo die fehlenden Eosinophilen mehr noch als die vermehrten grossen Mononucleären den geübten Untersucher stutzig machen.

An demselben Blutbilde sieht man die praktisch werthlose „Verschiebung nach rechts“ Arneth's durch ein Absinken der Stabkernigen wenigstens angedeutet.

Es giebt aber einzelne sehr seltene Fälle, die thatsächlich ein absolut normales Blutbild besitzen ohne Verschiebung und ohne Differentialänderung, bei denen allein die Zahl die Veränderung anzeigt. Einen reinen Fall konnte ich bei einem Falle von aplastischer Anämie in Folge chronischer Darmblutungen beobachten. Gerade wie die Erythrocyten allein eine dauernde Verminderung auf etwa 2 000 000 fast ohne pathologische Formen, wie Polychromasie, Megalocytose usw., aufwiesen, waren die Leukocyten dauernd in normaler Zusammensetzung auf etwa 3000 wochenlang vermindert. Auf ähnliche Fälle haben schon Türck-Helly (25) aufmerksam gemacht. Man bezeichnet sie am besten wohl als aplastische Hypoleukocytose; vielleicht liegen auch ähnliche Verhältnisse bei der perniciösen Anämie für die Leukocyten vor.

Zusammenfassend kann man sagen, dass nur die Blutbilder **normal** sind, die bei einer Zahl von 5—6000 und regelrechter Differentialzusammensetzung keine Verschiebung aufweisen. **Pseudonormale** Blutbilder sind nur an den Zahlverhältnissen zu erkennen.



B. Die Eosinophilie und Aneosinophilie.

(Von einer leukocytären „Basophilie" sehe ich hier ganz ab, da praktisch wichtige Fälle bei Menschen unbekannt sind. Erhöhte Werthe werden z. B. bei der Leukämie constatirt. Der Vollständigkeit halber werden sie jedoch in Röhre I mitregistrirt.)

Die Eosinophilie registrirt sich sehr deutlich in Röhre II. Dargestellt ist Tafel XXIV, Abb. 4, ein Fall von chronischer, gutartig verlaufener Ankylostomiasis. Die Vermehrung geschieht auf Kosten der Neutrophilen oft mit geringer Mononucleose.

Ausser Helminthiasis (4—6 pCt. schon verdächtig, wenn bei wiederholter Zählung gefunden) sind bekanntlich Hautkrankheiten, Pemphigus, Psoriasis, Urticaria usw., Heufieber, Neurosen und Asthma bronchiale Krankheiten, bei denen Eosinophile vermehrt gefunden werden. Bei Puerperalerkrankungen soll Eosinophilie für gonorrhoische Aetiologie entscheiden [Lange (26)], auch die Cerny'sche exsudative Diathese soll durch Eosinophilie gekennzeichnet sein [Rosenstern (27)].

Differentialdiagnostische Bedeutung besitzt die Eosinophilie z. B. bei Tumoren für Echinococcus; bei Scharlach entscheidet im Verlauf auftretende Eosinophilie gegenüber zweifelhaften Exanthemen, wie Masern, Röteln, Sepsis, Arzneimittel usw.

Die myeloischen Leukämien gehen mit starken absoluten Vermehrungen der Eosinophilen einher, die sich allerdings relativ oft nicht direct ausprägen. Ein Beispiel ist Tafel XXV, Abb. 2, 1 000 000 Leukocyten mit 4 pCt. Eosinophilen; das bedeutet ein absolutes Ansteigen von 150 auf 4000.

Ausführlicheres findet sich in den Lehrbüchern und den speciellen Arbeiten [Dunger (10), Stäubli (11)].

Viel Aufmerksamkeit ist in letzter Zeit dem Zustand des Fehlens oder der Verminderung der Eosinophilen geschenkt worden [Kownatzki (28), Blumenthal (29), Albrecht (30), Gräfenberg (31) u. A.].[1])

Eine relative Aneosinophilie findet sich, wie erwähnt, bei sonst fast normalen Blutbildern als Unterscheidungsmerkmal.

Gerade bei leichteren Affectionen tritt oft schnell eine Rückkehr zur Norm ein, während die Eosinophilen noch zögern (Tafel XXIV, Abb. 5a bis 5e, leichte Appendicitis). Andererseits kehren sie bei chronischen Infectionen oft vor der endgültigen Besserung des Blutbildes zurück und sollen daher gewissen prognostischen Werth bei der Einschätzung der septischen Processe, z. B. von Puerperalfiebern, besitzen. Sicher sind septische Infectionen mit Verbleib von Eosinophilen (Tafel XXIV, Abb. 5a—e) von vornherein günstiger zu bewerthen als Fälle mit reiner Aneosinophilie (Tafel XXV, Abb. 1a—f).

Die vorübergehende relative Aneosinophilie (mit gänzlichem Fehlen nicht identisch, z. B. bei 0,1 bis 0,5 pCt.) ist ein Begleitzustand

1) Eine Aneosinophilie tritt auch durch Ueberreizung an die Stelle der Eosinophilie, wahrscheinlich infolge Aplasie, wie Stäubli für Trichinellen bei der Ratte experimentell zeigte; so erklärt sich vielleicht das Fehlen bei Botriocephslusanämie.



des acuten Stadiums vieler Infectionskrankheiten, besonders des Typhus (Tafel XXVI, Abb. 2—3). Sie findet sich auch bei schwerer Malaria in und kurz nach dem Anfall (Tafel XXV, Abb. 7, Tertiana, 1. Tag nach Chinin, Tafel XXV, Abb. 8 Tropica, 2. Tag nach Chinin).

Unter den weiter hier abgebildeten Fällen findet sie sich als Nebenbefund bei einer schweren Pneumonie mit Benommenheit (Tafel XXVI, Abb. 7, 25 000 Leukocyten); bei so hohen neutrophilen Leukocytosen ist sie allerdings mehr relativ, obgleich hier in drei Tagen überhaupt keine Eosinophilen gefunden wurden. Das Gleiche gilt von einer schweren Syphilis mit Nephritis (Tafel XXVI, Abb. 6, 10 600 Leukocyten) und von einer schweren Verbrennung mit nachfolgendem Erysipel (Tafel XXVI, Abb. 5, 25 800 Leukocyten). Findet man also unter den gezählten Zellen mehrfach keine Eosinophilen, so überzeuge man sich durch Absuchen des Ausstriches oder durch die Zählkammermethode nach Dunger mit Färbung der Eosinophilen, ob sie wirklich ganz fehlen und notire lieber 1 pCt., wenn einzelne vorhanden sind, als 0 pCt.

In den Schlussbildern der Sepsisfälle (Tafel XXIV, Abb. 5i u. k und Tafel XXV, Abb. 1a u. 1f) fehlten die Eosinophilen in der That absolut in allen Präparaten. Wir sehen aber aus dem erst durch eine Complication verschlechterten Falle (Tafel XXIV, Abb. 5) die bedingt prognostisch günstige Bedeutung der Eosinophilen im Anfang und Verlauf bis Abb. 5h gut illustrirt (näheres siehe Tafelerklärung).

Die Eosinophilie besitzt also eine unbedingt diagnostische Bedeutung für bestimmte Krankheiten, eine allgemeinere symptomatische und bedingt prognostische Bedeutung besonders für septische Infectionskrankheiten; ihre Mitregistrirung im Differentialleukocytenbilde ist daher unerlässlich.

C. Die Veränderung der neutrophilen Leukocyten und die Verschiebung des Blutbildes.

Wegen der vorwiegenden Betheiligung der neutrophilen Zellklassen an fast allen Krankheitsprocessen und der an sich höchsten Zahl dieser Zellen im relativen Blutbilde liegt naturgemäss hier der Schwerpunkt der meisten Leukocytenuntersuchungen. Im Differentialleukocytometer finden wir daher die 4 mittleren Säulen für die Neutrophilen ihrer Bedeutung entsprechend reserviert.

Bei normalen Blutbildern und bei einer Reihe von Infectionen werden allein die Röhren V und VI, Stabkernige und Segmentkernige, benötigt. Ein grosser Theil der Verschiebungen verläuft in der That ohne Auftreten von eigentlichen ansgeprägten Jugendformen, sondern zeigt sich in einer Zunahme reifer, schlecht differenzirter, daher stabförmiger Kernfiguren (Beispiel: Tafel XXIV, Abb. 5a, leichte Appendicitis; Tafel XXV, Abb. 5, 6, 8, Malaria; Tafel XXVI, Abb. 1, Leberabscess; Tafel XXVI, Abb. 2 u. 3, Typhus; Tafel XXVI, Abb. 5, Erysipel und Verbrennung in Heilung).

Während im Arneth'schen Blutbilde von verschiedenen Autoren [Zelenski (19), Kothe und Sonnenburg (21) u. A.] die Zahl der

ersten Klasse direct als Index benutzt worden ist, müssen wir hier im Differentialbilde eine kleine Umrechnung zur Feststellung des Grades der Verschiebung vornehmen. Der Verschiebungsindex ergiebt sich aus dem Verhältnis der Procentzahl der segmentkernigen Röhre VI zu den übrigen Neutrophilen Röhre III bis V. Der normale Index berechnet sich folgendermaassen:

$$Jn = \frac{63}{4} = 13{,}2.$$

Ein pathologischer Index wäre z. B. Tafel XXV, Abb. 4, Malaria (Anfall):

$$Jp = \frac{40}{15 + 10} = \frac{40}{25} = 1{,}6.$$

Man kann auch mit Umrechnung in absolute Zahlen den Verschiebungswerth bestimmen; es kommt hier der alte Streit über die Bedeutung relativer und absoluter Zahlenverhältnisse bei der Leukocytose überhaupt in Betracht. Neuerdings sind erst Zangemeister und Gans (32) sehr energisch wieder für die alleinige Berücksichtigung absoluter Zahlenwerthe eingetreten auf Grund von Experimenten an Affen; der Kliniker wird jedoch wegen einer deutlich zu Tage tretenden gleichmässigen Betheiligung aller Blutzellen bei gutartigen Leukocytosen, ferner wegen des deutlichen Wechselverhältnisses zwischen Leukopenien und Lymphocytosen einerseits und neutrophilen Hyperleukocytosen mit Lymphopenieen andererseits an der klinischen Bedeutung der relativen Verhältnisse festhalten müssen (Hecker (34), Kothe (35) u. A.). Wenn man allerdings mit einer einzigen Infectionsart arbeitet, wie Zangemeister und Gans, empfiehlt es sich, absolute Zahlen zu verwerthen, da hier nur das Verhältniss Leukocyten zu Lymphocyten graduell verschoben wird, nicht aber differential-diagnostisch in Frage kommt. Wir empfehlen also auch Berücksichtigung der absoluten Zahlen z. B. für Appendicitis allein oder puerperale Erkrankungen allein, halten sie aber differentialdiagnostisch für unübersichtlicher.

Die Festellung des Index der Verschiebung erscheint uns ebenfalls wenig wünschenswerth, da einerseits Höhe und Grad der Verschiebung individuell ausserordentlich schwanken und weder mit Virulenz des Erregers und Gesammtzustand des Patienten noch mit Verlauf und Prognose genügend harmoniren. Ohnehin lässt er sich bei einiger Uebung auch im Differentialblutbilde sicher genug durch einen Blick abschätzen, indem man das Verhältniss der Säulen III bis V vergleicht.

Nur in den Fällen, in denen die Leukocyten überhaupt geringere Bedeutung haben (Leukopenie mit Lymphocytose), erscheint die Verschiebung infolge des relativen Verhältnisses zu schwach registrirt, nähert sich aber der klinischen Bedeutung (Beispiel: Malaria, Tafel XXV, Abb. 5). Dagegen entspricht bei den neutrophil-wichtigen Krankheiten infolge relativnormaler oder hypernormaler Procentzahlen der Neutrophilen die relativ registrirte Verschiebung fast der absoluten Curve. Weit wichtiger als diese Gradunterschiede der Verschiebung erscheinen uns Wesens-



unterschiede, wie sie sich in dem Auftreten einerseits von Jugendformen[1]), andererseits von degenerativen Formen aussprechen.

Gerade wie bei den Zahlenverhältnissen die Höhe der Zahlen sich weniger brauchbar erwiesen hat als die Feststellung der Hyperleukocytose oder Hypoleukocytose überhaupt, ist es auch bei der Verschiebung das Wichtigste, ob sie überhaupt vorhanden ist oder ob sie fehlt, ob die vorhandene Verschiebung durch degenerative oder missgebildete Zellformen oder durch jugendliche Reizungsformen des Markes hervorgerufen wird. Klinisch ist z. B. die sehr schwere Leukopenie des Typhus mit rein degenerativem Typus belanglos gegenüber der schwer regenerativen Erschöpfungsleukopenie der Sepsisfälle, die auf nahe Insuffizienz des Knochenmarkes deutet.

Die degenerativen Veränderungen der Neutrophilen finden sich sehr häufig mit Leukopenien und relativen Lymphocytosen verbunden, d. h. Erscheinungsformen des Blutbildes, die mehr auf Reizung des lymphatischen Systems als des myeloischen hindeuten. Sie zeichnen sich durch lange Dauer, bei chronischen Erkrankungen oft viele Monate lang, vor den (bis auf die Leukämie) vorübergehenden regenerativen Veränderungen aus. Auch dieser Umstand erklärt sich weit besser durch Einflüsse auf die Bildungsstätten als durch den Verbrauch. Experimentell im Thierversuch lässt sich leicht erweisen, wie verschieden die Infektionserreger und ihre Toxine sofort auf das Blutbild einwirken, z. B. bei Sepsis einerseits und bei Typhus andererseits. Der uns klinisch bekannte Dualismus der weissen Blutzellen und eine geradezu gegensätzliche Beeinflussung des lymphatischen und des myeloischen Systems treten nach dem ersten Shock gewöhnlich sehr klar hervor. So verschieden aber der Grad dieser Reactionen beim Einzelindividuum, bei der Thierart, nach der Virulenz des Erregers ist, so constant ist der Typus der eintretenden Veränderung überhaupt für ganze Thiergruppen, für die einzelnen Zellklassen und für den Stamm der Infectionserreger.

Nach diesen theoretischen Auseinandersetzungen können wir versuchen, praktisch die Verschiebung selbst zu beobachten. Wir beginnen mit der Gruppe von Fällen, die die Theorien Arneth's noch am Besten rechtfertigen. Es sind dies die septischen Erkrankungen, die bei nachweislichem Verbrauch von neutrophilen Segmentkernigen im Eiter eine constante durchgehende Verjüngung des Blutbildes neben degenerativen Veränderungen erkennen lassen, eine Erscheinung, die sich sicher am Besten durch die Schutzfunction der Leukocyten und vermehrte Reaction des Körpers erklären lässt. Allerdings ist die vorwiegende Betheiligung der sogenannten älteren Zellen Arneth's an der Schutzfunction (Phagocytose) weder durchgehend im Blute noch in vitro zu constatiren [Pottenger (37), Busse (38)].

---

1) Eine gelegentliche Registrirung, wie sie die Klinik schon vor Arneth kannte [s. die fast gleichzeitige Arbeit von Schindler (36)] und wie sie z. B. auch Pappenheim wünscht (Atlas der menschlichen Blutzellen), ist keineswegs ausreichend.



Tafel XXIV, Abbildung 5a—k.

Der dargestellte Fall betraf einen jugendlichen, zuvor gesunden Mann mit typischen leichten Appendicitisbeschwerden; Leukocyten 10000, Temperatur 38,5 °. Im Einverständniss mit dem Patienten wurde sofort zur Frühoperation geschritten.

1. Tag Abb. 5a): L. 10000 zeigt vor der Operation deutliche Polynucleose (Säule VI) und sehr geringe Verschiebung (Säule V). Eosinophile normal (Säule II); relative Lymphopenie.

Die Blutveränderungen schlossen einen Abscess aus. Die glatt verlaufene Operation ergab Endotyphlitis; an einer Stelle Trübung der Serosa und beginnende Verfärbung der Muscularis.

2. Tag (Abb. 5b): L. 7500, Temperatur 37,5 °. Wohlbefinden; das Blutbild zeigt ausgeprägte neutrophile Polynucleose ohne Verschiebung, die in den nächsten Tagen (s. Tafelerklärung) bei dauernder Wundheilung und Wohlbefinden sich zur „Verschiebung nach rechts“ ausbildete, d. h. mononucleäre neutrophile Elemente fehlen fast ganz. Gleichzeitig tauchen die Eosinophilen wieder auf (Abb. 5c und 5d). Dabei steigt die Zahl der Zellen resp. bleibt annähernd auf der Höhe von 12000.

Die Erklärung für diese dauernde Hyperleukocytose, die in den ersten Tagen natürlich auf die Operation geschoben werden musste, zeigte sich am 5. Tage abends durch deutliche Schmerzen in der Wunde, die auch am 6. anhielten. Dementsprechend finden wir am 6. Tage (Abb. 5f) eine ausgesprochen regenerative Verschiebung, die bis zum 9. Tage gleichmässig ziemlich anhielt (Abb. 5g).

Diese hämatologischen Befunde gaben Anlass zur sorgfältigsten Sondirung der Wunde, die jedoch erst am 7. Tage einen kleinen Eiterherd in der Tiefe eröffnete.

Während der Folgezeit blieb klinischer und hämatologischer Befund bei leidlichem Wohlbefinden des Patienten gleich. Die offen gehaltene Wunde war andauernd belegt, lieferte viel Secret, und ab und zu eröffneten sich kleine Abscesschen in Wundtaschen.

(Beisp. 17. Tag (Abb. 5h), L. 13400.)

Klinische und hämatologische Befunde gaben bis zum 20. Tage keinerlei directen Anlass zur Befürchtung, wobei vor allem auf die normalen Zahlen der Eosinophilen verwiesen werden soll, obgleich eine Wundinfection mit gutem Abfluss zweifellos bestand.

Leider fehlt der Blutbefund des 21. Tages, an dem gegen Abend peritonitische Erscheinungen plötzlich auftraten. Da es sich um eine ausgesprochene accidentelle Complication handelte, ist allerdings prognostisch kaum etwas zu erwarten gewesen.

22. Tag (Abb. 5i): L. 33800; das Blutbild ist ein leukämoides, nur die Aneosinophilie (hier absolut) und die verhältnissmässig geringe Zahl von Myelocyten bilden noch einen Unterschied. Die Lymphopenie ist nicht nur relativ enorm tief, sondern absolut vorhanden.

Dieses Blutbild verhiess eine infauste Prognose, obgleich die klinischen Symptome mangels höherer Temperatur und mit Nachlassen der Schmerzen bis auf kleinen Puls weit besser erschienen.

23. Tag (Abb. 5k): L. 25000; das Blutbild ist ein agonales und zeichnet sich durch das relative Fehlen aller übrigen Zellklassen, ausser den Neutrophilen, aus. Die Verschiebung ist unter Absinken der Zahl noch schwerer geworden; ein Zeichen, dass nach Arneth stets äusserst bedenklich ist. Abends: Tod.

Epikrise: Eine durchaus leichte Appendicitis wird durch Wundinfection, vielleicht schon während der Operation, complicirt. Die offene Wundinfection verursacht ohne stärkere Verhaltung nur eine mässige Reaction des sonst gesunden Körpers. Erst eine erneute Complication (Eröffnung eines latenten Eiterherdes mit hoch virulenten Erregern in die Bauchhöhle?) führt plötzlich unvorhergesehen zum Tode.

Die Beobachtung des Blutbildes zeigte diesen Verlauf parallel und theilweise klarer als der klinische Befund (2.—6. Tag). Prognostisch gestalten vor allem die Eosinophilen den Fall trotz deutlicher localer Sepsis günstig. Selbstverständlich war auch hier die Möglichkeit einer mehr äusserlich begründeten Complication ins Auge zu fassen, ihr Eintritt aber nicht nothwendig, zufällig und nicht voraussagbar. Die hohe Leukocytose der letzten Tage, die bei alleiniger Beachtung der Zahl, besonders auch mit dem Absinken, vielfach günstig gedeutet wäre, und sich auch wohl nur durch die besonders hohe Reactionsfähigkeit des kräftigen jungen Patienten erklärt, erscheint im Differentialblutbilde mit Arneth'scher Verschiebung trotzdem sofort als gänzlich infaust.

Tafel XXV, Abbildung 1a—f.

Ein zweiter vollständig wiedergegebener Fall diene zur Illustration der Verschiebung vom septischen Typus bei einer reinen, von vornherein bösartigen Sepsis.

Der Befund ist folgender: Der ebenfalls junge kräftige Patient zog sich eine leichte Scheuerwunde am Knöchel zu. Die vernachlässigte Wunde begann am 3. Tage zu schmerzen; unter Verdacht auf Blutvergiftung wurde Pat. sofort in klinische Behandlung geschickt.

Die kleine Scheuerwunde am linken Knöchel zeigte sich etwas grau belegt in teigig geschwollener Umgebung ohne stärkere Röthung. Am Unterschenkel zarte röthliche Streifung, entsprechend den Lymphgefässen. Leistendrüsen schmerzhaft geschwollen. Sofort ausgedehnte Incision. In bezug auf die genaueren Blutbefunde sei auf die Tafelerklärung verwiesen.

Auch hämatologisch gab von Anfang an die geringe Leukocytose, die zunehmend noch absank und subnormale Werthe erreichte, sowie die Aneosinophilie und der Tiefstand der Lymphocyten zu ernsten Bedenken Anlass. Besonders am 3. Tag (Abb. 1c) gestaltet die zunehmende Verschiebung bei Absinken der Zahl die Prognose schon sehr ungünstig. Das ausgesprochen schwer degenerative Blutbild des 4. Tages (Abb. 1d) ist vielleicht mit dem weiteren Sinken der Zahl als eine Art Aplasie aufzufassen. Die absolute Lymphocytenzahl sinkt auf 355, statt 1320 normal. Es tritt ein von Gräfenberg (31) für sehr wichtig gehaltenes Phänomen ein: die Curve der Lymphocyten kreuzt die



sonst niedrigere Curve der grossen Mononucleären. Prognose infaust. Klinischerseits wurden die ständig verlängerten Incisionen nicht mehr für ausreichend gehalten und die Amputatio cruris vorgenommen; deutliche Infiltrationen in der Tiefe veranlassten die sofort angeschlossene Amputatio femoris.

Der 5. Tag (Abb. 1e) zeigt das Blutbild zwar, besonders in dem Lymphocyten und Mononucleären etwas gebessert, dennoch ist bei der abnormen niedrigen Zahl (5100) der Befund hoffnungslos. Es ist eine typische Anisohypocytose Arneth's.

Der 6. Tag zeigt Morgens 10 Uhr ein agonal leukämoides Blutbild (Abb. 1f). Abends: Tod.

Epikrise: Von vornherein sehr ungünstig zu beurtheilende Sepsis durch Erreger hoher Virulenz (bakteriologisch: hämolytische Streptokokken in langen Ketten). Hämatologisch dementsprechende sofortige schwere Verschiebungen bei verhältnissmässig geringen Leukocytenzahlen, Aneosinophilie und absolute Lymphopenien. Das agonale Blutbild mit agonaler Hyperleukocytose ist im Sinne Arneth's ein Krankheitssymptom, nicht etwa ein eigentliches Todessymptom, und beruht auf gänzlicher Insufficienz des Markes.

Diese beiden Fälle, die sich aus meinem Material um viele vermehren liessen, zeigen mit absoluter Deutlichkeit die hohe Bedeutung eines vollständig aufgenommenen Blutbildes bei septisch-chirurgischen Erkrankungen. Der Typus der Verschiebung ist eine so ausgesprochene Neutrophilie mit Regeneration, dass auch die differential-diagnostische Verwerthbarkeit in allen Fällen von Infectionskrankheiten, bei denen erst septische Complication das regenerative Moment in das Blutbild hineinträgt (z.B. Typhus, chronische Erkrankungen wie Tuberculose, Syphilis etc., Protozoenkrankheiten, aber auch aseptische Operationen, Wochenbett etc.) unzweifelhaft im höchsten Maasse erwartet werden darf. Die prognostische Bedeutung ist mehr eine allgemeine, insofern echte Complicationen nie ausgeschaltet werden können, und der Eintritt der Veränderungen meist auch nur wenig dem klinischen Befunde vorauseilt. Dennoch gestatten, wie Fall XXV lehrt, Beharren und Form der Verschiebung oft werthvolle Schlüsse auf die Tendenz des ganzen Krankheitsprozesses zur eventuellen Verschlimmerung.

Im Folgenden sollen einige weitere Beispiele von Blutbildern gegeben werden, bei denen die Neutrophilen die charakteristischen Veränderungen zeigen. Ich kann mich dabei nur auf ausgewählte Fälle beschränken, habe mich jedoch bemüht, möglichst typische Bilder auszusuchen. Hinsichtlich der Infectionskrankheiten muss betreffs der Arneth'schen Verschiebung von vornherein auf die Monographie Arneth's (16) hingewiesen werden, die das wesentliche in grosser Breite enthält (s. auch Curven S. 692).

In den Schlussbildern der Sepsisfälle hatten wir leukämoide Blutbilder kennen gelernt, die wir jetzt mit echt leukämischen vergleichen wollen.



Die leukämischen Blutbilder sind wegen ihrer interessanten Zusammensetzung viel studirt worden, dennoch ist eine genaue Analyse erst seit der Röntgentherapie auch praktisch bedeutungsvoller geworden. Arneth (39, 40) hat seiner Methode hier den schönsten theoretischen Erfolg zu verdanken; er konnte beweisen, dass die Besserung des leukämischen Blutbildes unter den Röntgenstrahlen nicht durch Zerstörung der pathologischen Zellen, sondern vor Allem durch einen indirecten Einfluss auf die hyper- und metaplastische Markthätigkeit zu erklären sei; nicht nur eine Verringerung der Zellzahl, sondern eine bessere Ausreifung der Einzelform zeigte sich auf's Deutlichste. Uebrigens erklärt sich hier Arneth ganz gegen seine sonstigen Ideen die Abhängigkeit auch der Zahl nicht vom Verbrauch, sondern allein von der Knochenmarksbildung, die Gesammtkerngestaltung ebenso nicht abhängig von einem verminderten Verbrauche älterer Zellen, sondern von besserer Ausbildung bzw. Herabminderung der Ausschwemmung jugendlicher Zellen.

Tafel XXV, Abb. 2 und 3 zeigen solche myeloisch-leukämische Blutbilder bei 100 000 und 60 000 Gesammtzahl der Leukocyten.

Ohne Weiteres fällt die colossale Verschiebung in die jugendlichen Zellklassen ins Auge. Charakteristisch ist der Abfall von den echten Jugendformen über die Stabkernigen zu den Segmentkernigen. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber den septisch-leukämoiden Bildern ist das Vorhandensein der Eosinophilen trotz der enormen Hyperleukocytose. Die absolute Vermehrung muss hier riesig sein, um Schritt halten zu können (normal bis 180, hier 4000 und 1200 Eosinophile).

Die Verminderung der Lymphocyten ist relativ. Ihr wirkliches Verhältniss lässt sich nur mit sehr umfangreichen Zählungen feststellen und hat nur wissenschaftliches Interesse.

Die hohe Zahl der grossen Mononucleären wird besonders im zweiten Falle durch isomorphe Agranulocyten, d. h. ganz unreife Myelocyten ohne Körnung (Myeloblast Naegeli's) hervorgerufen.

Bekanntlich können diese Myeloblasten lymphatische Leukämien vortäuschen. Oft hilft hier noch die Ehrlich'sche Triacidfärbung, wenn May-Grünwald und Giemsa schon versagen, um die letzten feinen Granula festzustellen. Auch die proteolytische Fermentprobe (Jochmann und Müller), die Oxydasereaction (Winkler u. A.), kann herangezogen werden, versagt aber oft gerade in Grenzfällen. Die Schriddeschen Lymphocytengranula sind nicht constant genug färbbar und auch nicht absolut specifisch. Die Beobachtung von echten Uebergangsformen der Polynucleären zu den Myelocyten in der Arnethschen Weise ist also wohl brauchbar, um die Diagnose zweifelhafter Fälle zu unterstützen.

(Blutbilder von lymphatischer Leukämie sind ausserordentlich eintönig und wegen der hohen Procentzahl der Lymphocyten im Differentialleukocytometer ohne Umänderung der Bezeichnung nicht darstellbar.)

Arneth (39, 40) hat die Anwendung seiner Methodik bei der Röntgenbehandlung myeloischer Leukämie gezeigt. Nicht das Sinken

der hohen Gesammtzahl allein ist ein Zeichen der Besserung, sondern erst eine damit Hand in Hand gehende Verringerung der Linksverschiebung. Auch hier wurden fast normale Zahlen mit schwerster Verschiebung und ebensolche mit fast völliger Restitution des normalen Blutbildes beobachtet. Die Beobachtung der Verschiebung kann also einen vorzüglichen Indicator für die Dosirung der Röntgenstrahlen bezw. Abbruch der Behandlung ergeben. Mangels eigener Fälle verweise ich auf die Literatur [Arneth (39, 40), Franke (41), Funck (42) u. A.].

Theoretisch recht interessant sind die Verschiebungen bei Malaria, die jüngst Gothein (43) nach der Arneth'schen Methode studirte. Er fand in und kurz nach dem Anfall während der Anfallsleukocytose und vor der folgenden Leukopenie[1]) deutlichste Verschiebung. Bei frühen Recidiven will er das Fortbestehen einer leichten Verschiebung bis zum erneuten Anfall und in diesem eine Cumulation beobachtet haben. Das Arneth'sche Blutbild hat daher eine gewisse prognostische Bedeutung für Recidive; weiter soll es diagnostisch besonders bei eintretenden Complicationen verwerthbar sein.

Diese Befunde decken sich gut mit eigenen unabhängig gemachten; allerdings gehört Malaria m. E. zu den Erkrankungen, bei denen die Neutrophilen Nebenbefund sind. Im Anfall werden zwar, besonders bei schweren Fällen, vereinzelte Myelocyten und immer Metamyelocyten gefunden; der Befund wechselt aber oft enorm schnell. In der Leukopenie treten dann degenerative Formen spärlich in den Vordergrund. Das Charakteristische liegt in den grossen Mononucleären.

Tafel XXV, Abb. 4 und 5 zeigt den gleichen Fall von Tertianarecidiv, in der Anfallshyperleukocytose mit regenerativer Verschiebung und am nächsten Tage unter der Chininwirkung bereits mit Leukopenie und absoluter Lymphocytose und Mononucleose. Diese Anfallshyperleukocytose ist wohl wie die experimentelle Anfangshyperleukocytose mehr eine plötzliche Ausschwemmung auf den infectiösen Insult hin, als eine wirkliche hyperplastische oder regenerative Production.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen ebenso wie 5, dass das Hauptcharakteristicum eben bei den Lymphocyten und grossen Mononucleären zu suchen ist, dass aber gleich nach dem Anfall eine für die Zahl der Neutrophilen ausserordentlich hohe Verschiebung besteht (Verhältniss der Röhre VI gegen III bis V). Dabei ist es gleichgültig, ob die Parasiten noch im Blute kreisen. Abbildung 6 und 7 sind beides Bilder vom Tage nach dem Anfall unter Chinin, 6 mit Parasiten, 7 ohne Parasiten. Abbildung 8 von einer Tropica 2 Tage nach dem Anfall zeigt schon den Anstieg der neutrophilen Segmentkernigen mit Abfall der Verschiebung. In diesem Falle blieb jedoch, da es sich um einen stark recidivirenden Fall handelte, das Blutbild in dieser Form constant, wie folgende Tabelle zeigt.

1) Diese bekannte Leukopenie scheint bei Malaria keineswegs absolut typisch zu sein; augenblicklich am Institut ausgeführten Untersuchungen ergaben meist Hyperleukocytosen.



	B.	E.	M.	J.	S.	St.	L.	Gr. M.	Gesammt-zahl
1. Tag: Anfall	—	—	—	1	26	35	27	11	7100
2. „ Chinin	—	1	—	2	16	32	35	14	6900
3. „ „	1	—	—	—	6	21	36	36	3900

usw. langsame Zunahme auf 4500; Verschiebung constant 6—10; dauernd reichlich Halbmonde. Nach Gothein also Recidivgefahr. Patient wurde dann entlassen.

In geheilten Fällen geht dagegen das Blutbild (bei den Lymphocyten und grossen Mononucleären allerdings sehr langsam) zurück, während die Neutrophilen mit ausgesprochener „Verschiebung nach rechts", d. h. in unserer Methode abnorm niedrigen Zahlen der Stabkernigen, sich den normalen Werthen der Neutrophilen langsam nähern. Am Schluss der Krankenhausbehandlung sind Bilder wie Tafel XXV, Abb. 9 (Leukocyten 6200) die Regel.

Genauere Beschreibung der Blutbilder siehe Tafelerklärung und letzten Abschnitt.

Drei im Typus zuerst sehr ähnliche Verschiebungen zeigt die Tafel XXVI, Abb. 1—3. Alle drei sind ausgesprochen degenerativ. Die Sonderung ist aber nach den Befunden in den übrigen Zellklassen leicht möglich.

Tafel XXVI, Abb. 1, L. 5900; Verdacht auf Leberabscess. Der aus den Tropen kommende Patient war schon wiederholt an Leberabscessen erkrankt und bereits operirt. Augenblicklich bestand nach längerem Intervall eine durch Schmerzen und unregelmässige Temperatursteigerungen gekennzeichnete acute Erkrankung, die jedoch einen sicheren Befund auch durch Punction nicht gestattete.

Der Fall ist eine schöne Illustration der Bedeutung der Arneth'schen Verschiebung. Sowohl die Gesammtzahl sowie die relative Zusammensetzung der Zellklassen ist ohne Rücksicht auf die Verschiebung fast normal. Die Verschiebung registrirt jedoch sehr deutlich die bestehende septische Reizung. wahrscheinlich nur durch Toxine. Da in Zukunft sich der Zustand des Patienten besserte, wurde von einer Operation abgesehen.

Aehnliche einfache Verschiebungen bei nur geringer Hyperleukocytose (zwischen 8—10 000) wurden gerade bei Leberabscessen häufig beobachtet und erklären sich vielleicht, wie es auch bei Appendicitis bekannt ist, durch die gute Abkapselung der Abscesse[1]).

Die Versuche, aus dem Leukocytenbefunde auf Eiter direct zu schliessen, sind auch theoretisch als völlig verfehlt anzusehen. Nicht der bestehende Eiter, sondern die Gründe zu seiner Bildung verursachen die Leukocytose; also werden wohl Anfänge und Fortschritte, niemals aber Zustände der Vereiterung registrirt.

1) Die St-Zellen dieser und ähnlicher Fälle zeigen das Aussehen der auch normal vorkommenden seltenen St-Formen, sind also nicht wirklich degenerativ: derartig feine Unterschiede lassen sich vorläufig nicht gut festhalten.



Das Blutbild XXVI, Abb. 1, ist der Typus einer leicht neutrophil-wirksamen Affection und würde in diesem Falle den augenblicklichen Fortschritt eines vielleicht chronischen Abscesses bedeuten.

Tafel XXVI, Abb. 2, L. 4000 und Abb. 3, L. 3000, sind Typhusfälle der 3. Woche, mit typischer Leukopenie, Aneosinophilie und relativer Lymphocytose. Die Verschiebung ist charakteristisch degenerativ und erklärt sich am Besten nach Naegeli mit Knochenmarkshemmung. Obgleich der Nachdruck auch hier mehr im lymphocytären Bilde und der Leukopenie liegt, gegenüber den septischen Blutbildern (Abb. 1), so sondert die Verschiebung dieses Blutbild schön von Blutbildern des gleichen Typus bei chronischen Ernährungskrankheiten (Beriberi, Abb. 4), Pseudoleukämien, Banti usw.

Wichtig ist vor allen Dingen bei lymphocytären Blutbildern immer die prompte Anzeige einer septischen Complication; als Beispiel setze ich hier die Aufzeichnung eines Typhus mit Complication durch Pyelitis her:

Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
13 000	—	—	—	—	9	77	9	5

Es besteht ausgesprochene Neutrophilie mit so geringer Verschiebung, dass hier die von Arneth erwähnte antagonistisch wirksame Verbindung zweier extrem entgegengesetzter Factoren bzw. ihrer Blutbilder ganz plausibel erscheint.

Als besondere Fälle seien noch erwähnt: Tafel XXVI, Abb. 7, Leukocyten 24 800 (genauere Beschreibung siehe Tafelerklärung); Pneumonie.

Charakteristisch für Pneumonie ist die hohe Leukocytenzahl und die breite (mehr septische) Verschiebung, die bei guter Reaction des Körpers stets zu finden ist. Die Lymphopenie ist relativ; die Prognose lautet in Anbetracht der geringen Myelocytenzahl und der hohen Mononucleose günstig. Schon zwei Tage später findet sich folgendes Blutbild:

Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	L.	Gr. M.
29 500	—	— (1)	—	3	26	47	18	6

Die Lymphocyten sind wesentlich nachgekommen in der relativen Zahl, die Jugendzellen haben abgenommen, Prognose sehr günstig, da die Reaction übercompensirt geleistet wird. Ausgang: Heilung.

Tafel XXVI, Abb. 6; schwere Lues mit Nephritis, L. 10 600. Sehr gefährlicher Allgemeinzustand; drohende Anurie; Cylindrurie. Blutbild zeigt hohe Neutrophilie mit ganz unverhältnissmässig geringer Verschiebung; Sepsis und Pneumonie ausgeschlossen.

Dies Blutbild gehört zu der Gruppe von Krankheiten, bei denen das Blutbild vorläufig wenig Charakteristisches zu bieten scheint. Die Veränderungen der inneren Organe, wie Niere, Leber usw., soweit sie ohne acute auf das Blutbild einwirkende Infection entstehen, wirken durch die Functionsschädigung sehr auf den Allge-

meinzustand, wenig auf das hämatopoetische System. Sie fallen also in ihrem klinischen Werth stark gegen die Blutbilder der hier sonst behandelten Krankheiten ab, obgleich bei dauernder Beobachtung des Blutbildes im Verlauf eines Einzelfalles gewisse symptomatische und prognostisch vielleicht verwerthbare, dem Allgemeinzustand parallel verlaufende geringe Veränderungen nachweisbar sind.

Tafel XXVI, Abb. 5, L. 25 000.

Dieses Blutbild stammt von einem heilenden Erysipel, das von ausgedehnten Verbrennungswunden seinen Ausgang nahm, und zeigt, wie wenig selbst ausgesprochen neutrophil-leukocytotaktische Processe zu wirken vermögen, wenn die Allgemeininfection bzw. Intoxication durch die Oberflächlichkeit des Processes verhindert wird. Prognose und Verlauf war dementsprechend sehr günstig.

Aehnliches hatte schon der Sepsisfall (Tafel XXV) gezeigt.

Betreffs weiterer Ausführung über die Bedeutung der Verschiebung muss ich auf die Specialarbeiten und die Literatur hinweisen. Sowohl für Gynäkologie als Chirurgie liegen schon zahlreiche Arbeiten vor [siehe Schilling-Torgau (44), Sammelreferat]. Sehr werthvoll scheinen nach den Specialstudien, die von Arneth (45) inaugurirt wurden, die Ergebnisse in der Tuberkuloseuntersuchung zu sein. Die Anwendung der Verschiebung als feinstes Reagens besonders auf Tuberkulininjection, Bestimmung des Zeitpunktes der Injection nach Abklingen der Verschiebung, die Bewerthung der eingetretenen Heilung nach dem Grade der Rückkehr zur Norm, alles das sind nachgeprüfte und grösstentheils bestätigte Thatsachen, die hier nur erwähnt werden können [Arneth (45), Röver (46), Uhl (47), Dluski und Rospedzihowski (48), von Bonsdorff (49) u. A.].

Die Zusammenfassung unserer Beobachtungen mit der Eintheilung des Differentialleukocytometers sind kurz folgende:

1. Die Arneth'sche Verschiebung lässt sich bei Fällen mit Neutrophilie einwandsfrei, in den übrigen ausreichend im Rahmen des Differentialgesammtbildes beobachten.
2. Höhe und Grad der Verschiebung ist diagnostisch und prognostisch wegen individueller und sonstiger Schwankungen wenig brauchbar; bei fortlaufender Beobachtung eines Falles oder vergleichender Beobachtung zahlreicher Fälle der gleichen Krankheit ist ein gewisser Parallelismus mit dem Gesammtzustande zu constatiren.
3. Differentialdiagnostisch lässt sich nur der **Gesammttypus des Blutbildes** incl. der Verschiebungsform, ob regenerativ und pathologisch oder nur pathologisch degenerativ, vortheilhaft gebrauchen.
4. Die prognostische Bedeutung fällt fast stets zusammen mit der augenblicklichen symptomatischen Bedeutung.



5. In Fällen ohne specifische Verschiebung kann der Eintritt einer solchen als werthvoller Anzeiger einer Complication benutzt werden; andererseits kann eine an sich uncharakteristische Verschiebung ein wesentlicher Factor für die differential-diagnostische Einschätzung sonst gleicher Blutbilder der anderen Zellklassen werden.

D. Die Lymphocytosen und Mononucleosen.

Vieles Hierhergehörende ist bereits kurz erwähnt.

Im Allgemeinen pflegen Protozoenkrankheiten, chronische Affection ohne Complication (Tuberculose, Lues), eine Reihe ätiologisch noch ungeklärter Krankheiten wie Banti, klinische Pseudoleukämien, Milztumoren aller Art [Hess (5) u. A.], viele maligne uncomplicirte Tumoren, Basedow, Basedowoid mit gering erhöhten Gesammtzahlen oder subnormalen und direct chronisch-leukopenischen Werthen zu verlaufen. Meistens findet sich dabei eine absolute oder relative Lymphocytose und Mononucleose.

Genaue Erforschung dieses Gebietes scheitert bisher an zwei Umständen: der mangelhaften Eintheilung der Lymphocyten wegen fehlender Merkmale und der unklaren Stellung des grossen Mononucleären und der sogen. Uebergangsformen. Dennoch sind auch hier durch genaueres Studium Fortschritte zu erwarten und erreicht [Hess (5), Fabian (6 u. 7), Benjamin (4), Kocher (8), Caro (9) u. A.]

Wir wollen hier nur einige typische Formen der Veränderung geben, deren Werthung und Wiederkehr auf Specialgebieten anderen Studien vorläufig überlassen bleiben muss.

Wir haben die relative Lymphopenie als symptomatischen Factor bei der Beurtheilung septischer Processe schon kennen gelernt. Ein gutes Schritthalten der Lymphocyten mit der Leukocytose ist sicher ein günstiges Zeichen [Blumental (29), Albrecht (30), Gräfenberg (31) u. A.]. Auch die Nachholung eines Verlustes ist prognostisch günstig zu werthen (Tafel XXIV, Abb. 5b und 5c).

Dagegen ist starkes Absinken (Lymphocytensturz!) ein allbekannten böses Omen (Tafel XXIV, Abb. 5 und Tafel XXV, Abb. 1, Schlussbilder), das in jüngster Zeit viel beachtet ist [Albrecht (30), Gräfenberg (31), Busse (50), Sondern (51) u. A.). Die „Kreuzung der Mononucleärencurve" [Gräfenberg (31)] ist als Gradmesser nicht uninteressant, obwohl nicht bei allen Krankheiten gleich bedeutend ungünstig, z. B. tritt sie ohne böse Bedeutung bei Mononucleosen sehr leicht ein.

Die infectiöse Lymphocytose mit gleichzeitiger Verminderung der Neutrophilen ist z. B. beim Typhus (Tafel XXVI, Abb. 2 und 3) relativ sehr ausgesprochen, und wird in Reconvalecenz meist absolut.

Diese Form ist von der relativen und absoluten Lymphocytose chronischer Krankheiten der oben erwähnten dunklen Aetiologie durch geringere Reaction der grossen Mononucleären und durch das Vorhandensein einer ausgesprochenen Ver-



schiebung der Neutrophilen getrennt; bei den chronischen Erkrankungen findet sich dagegen manchmal statt der sonst sehr geringen „Verschiebung nach links" eine „Verschiebung nach rechts".

Tafel XXVI, Abb. 4. L. 5400. Beriberi. Beispiel einer hohen absoluten Lymphocytose mit deutlicher Mononucleose und fast fehlender Verschiebung. (Derartige Blutbilder sind jedoch nicht typisch für Beriberi; die Zusammensetzung ist oft auch fast normal, ja leichte Verschiebungen kommen vor. Genaue Untersuchungen sind noch selten.)

Bei Protozoenkrankheiten (Malaria, Kala-azar, Trypanosomiasis) pflegen die Blutbilder ähnlich zu sein, nur in den Grossen Mononucleären bekanntermaassen erheblich zu überwiegen (Malaria, Tafel XXV, Abb. 5—8). Im Anfall tritt bei Malaria einfache Verschiebung (Tafel XXV, Abb. 6 und 7) oder directe Ausschwemmung jugendlicher Elemente mit Verschiebung auf (Tafel XXV, Abb. 4). Dennoch bleibt speciell die Mononucleose leicht sofort oder im Verlauf erkennbar.

Die pseudoleukämischen Granulomatosen (Tuberculose, Lues) zeigen besonders im entzündlichen fortschreitenden Stadium ausgesprochene mässige neutrophile Polynucleose mit geringer Verschiebung [Arneth (16), Fabian (7) u. A.], ähnlich wie Carcinome und Sarkome fortgeschrittener Art [Baradulin (52) u. A]. Demgegenüber sollen die echten Pseudoleukämien oder besser aleukämischen Leukämien ausgesprochene relative oder absolute Lymphocytose bei meist niedriger Zahl haben (Pinkus'sches Zeichen), nach Arneth ohne Verschiebung.

Der Streit um die differentielle Bedeutung der Lymphocytose bei Basedow und Basedowoid gegen Struma [Kocher (8), Caro (9) u. A.] ist noch unentschieden. Alle diese Befunde sind wegen ihrer geringen Ausgeprägtheit schwer unterscheidbar.

In interessanter Weise hat Benneke jüngst versucht, allein nach der Leukocytose Scharlach als Mischinfection eines lymphocytär-wirksamen unbekannten Erregers und eines septischen leukocytär-wirksamen Streptococcus zu erweisen, da sich ähnliche Leukocytosen bei anderen Mischinfectionen, z. B. Variola, Tuberculose usw. vorfinden, resp. ein ähnlicher aber zeitlich getrennter Verlauf der Leukocytenveränderung bei Masern mit Complication zu beobachten ist.

Die Mononucleären allein sind erst von wenigen Forschern ernstlich der Diagnostik dienstbar gemacht worden, doch sind sie sicher nicht ohne Bedeutung, da wir sie im Thierexperiment wichtige Functionen als Makrophagen verrichten sehen [Rieux (53) u. A.). Die Patella'schen Hypothesen (54), die sich auf die endotheliale und angeblich nekrotische Natur der Mononucleären stützen, wollen ihr Auftreten mit Gefässalteration erklären, sind aber theilweise in dieser Form unhaltbar, obgleich die klinischen Beobachtungen mit anderer Erklärung stimmen dürften.

Ein gewisser Parallelismus mit den Neutrophilen scheint in Sepsisfällen oft vorhanden zu sein, obgleich bei schwerer Sepsis eine ausgesprochene Verminderung auch der Mononucleären mit den



Lymphocyten erfolgt. Viel ausgesprochener sind Lymphocytosen mit Mononucleosen gepaart (z. B. Typhus, Beriberi). Tafel XXVI, Abb. 2—4.

Endlich giebt es auch Fälle mit selbstständiger Mononucleose z. B. alte Malaria, Amöbiasis [Rieux (53)][1]). Im Ganzen ist also das Verhalten der grossen Mononucleären ein Beweis für ihre eigene Bedeutung, und ihr Zusammengehen mit den Uebergangsformen macht die Pappenheim'sche Ansicht plausibel, dass sie in letzteren auch ihre eigenen Entwicklungsformen besitzen.

Aus den engen Wechselbeziehungen der Lymphocytosen und Mononucleosen mit der neutrophilen Leukopenie, sowie dem gewissen Parallelismus der Reaction in gutartigen Leukocytosen ergiebt sich der Werth relativer Bestimmungen dieser Zellklassen im Gesammtleukocytenbilde gerade klinisch ohne Weiteres.

Schluss.

An den Schluss unserer Ausführung möchten wir als das hauptsächlichste Ergebniss dieser naturgemäss noch beschränkten Untersuchungen den Satz stellen: nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse kann erst die Leukocytenuntersuchung Anspruch auf wissenschaftliche Vollständigkeit machen, die die drei Factoren,

Gesammtleukocytenzahl,
relative (und eventuell absolute) Zusammensetzung der Zellklassen und
Verschiebung des neutrophilen Blutbildes

in gleicher Weise berücksichtigt.

Dabei darf von dem Grade der Vermehrung oder Verminderung, von der stärkeren oder geringeren Störung des normalen Verhältnisses der Zellarten und endlich von der Höhe der Verschiebung als inconstanten und noch nicht sicher zu beurtheilenden Abstufungen gegenüber dem **Gesammttypus des Blutbildes** als ungleich wichtiger abgesehen werden.

Literatur.

1. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1906.
2. Naegeli, Lehrbuch der Blutkrankheiten. 1902—1908.
3. Pappenheim-Ferrata, Fol. haematol. Bd. 10. Archiv 1. 1910.
4. Benjamin, Differentialdiagnose pseudoleukämischer Blutbilder im Kindesalter. Ergebn. d. inneren Med. Bd. 4. 1910.
5. Hess, Blutbefunde bei Milzerkrankungen. Wiener klin. Wochenschr. 1910.
6. Fabian, Werth des Pinkus'schen Zeichens usw. Deutsche med. Wochenschr. 1910.

1) Entgegen der dort hervorgehobenen Angabe habe ich in einigen Fälle echter Amöbenruhr keineswegs Mononucleose finden können. Die Literatur ist schwankend und oft unbrauchbar.



7. Fabian, Blutbefund der Lymphogranulamatosis. Wiener klin. Wochenschr. 1910.
8. Kocher, Blutuntersuchungen bei Morbus Basedow usw. Langenbeck's Archiv. 1908.
9. Caro, Berliner klin. Wochenschr. 1908.
10. Dunger, Zählung der Eosinophilen und der praktische Werth dieser Untersuchung. Münchener med. Wochenschr. 1910.
11. Stäubli, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Ergebn. der inneren Med. Bd. 6. 1910.
12. Türck, Klinische Untersuchungen des Blutes bei Infectionskrankheiten. Wien 1910.
13. Grawitz, Ueber myogene Leukocytose. Deutsche med. Wochenschr. 1910.
14. Ziegler u. Schlecht, Leukocytotische Blutveränderungen bei Infectionskrankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 92. 1908.
15. Bennecke, Die Leukocytose bei Scharlach und anderen Mischinfectionen. Jena 1909.
16. Arneth, Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infectionskrankheiten. Monographie. Jena 1904.
17. Derselbe, Diagnose und Therapie der Anämien. Würzburg 1907.
18. Zoja, Ueber die Bedeutung und den klinischen Werth des Nachweises zwischen Erythro- und Leukocytolyse usw. Folia haematol. Arch. 10. S. 225. 1910.
19. Zelénski, Ueber das Verhalten des neutrophilen Blutbildes bei gesunden und kranken Säuglingen. Wiener klin. Wochenschr. 1906.
20. Kothe, Das neutrophile Blutbild im Frühstadium der Appendicitis. Berliner klin. Wochenschr. 1908.
21. Kothe u. Sonnenburg. Zeitschr. f. Chir. Bd. 100.
22. Kohl, Weitere Mittheilungen über Werth und Bedeutung der Leukocytose und des neutrophilen Blutbildes bei Appendicitis. Bd. 22. 1911.
23. V. Schilling-Torgau, Ein praktisch und zur Demonstration brauchbarer Differentialleukocytometer mit Arneth'scher Verschiebung des Blutbildes. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 25.
24. Ehrlich-Lazarus, Die Anämien. (Bearb. von Naegeli.) 1909.
25. Türck-Helly. Wiener klin. Wochenschr. 1907.
26. Lange, Zur Methodik der Blutuntersuchung bei Puerperalfieber. Zeitschr. f. Geb. u. Gynäkol. Bd. 64.
27. Rosenstern, Exsudative Diathese und Eosinophilie. Jahrb. f. Kinderheik. Bd. 69. 1910.
28. Kownatzki, Blutuntersuchungen bei Puerperalfieber. Beitr. z. Geb. u. Gynäkol. Bd. 10. 1906.
29. Blumenthal, Ergebnisse der Blutuntersuchungen u. s. w. Beitr. z. Geb. u. Gynäkol. 1907.
30. Albrecht, Die praktische Verwendbarkeit der Leukocytenbestimmung. Zeitschr. f. Geb. u. Gynäkol. Bd. 61. 1907.
31. Gräfenberg, Die prognostische Bedeutung der morphologischen Blutelemente bei puerperalen Erkrankungen. Arch. f. Gynäk. 1908.
32. Zangemeister u. Gans, Der Einfluss der Streptokokkeninfection auf die Leukocytose bei Affen usw. Münchener med. Wochenschr. 1909.
33. Dieselben, Streptokokkeninfection und Leukocytose. Monatsschr. f. Geb. u. Gynäkol. Bd. 31. 1910.
34. Hecker, Ueber den Werth relativer Leukocytenzählungen. Münchener med. Wochenschr. 1910.
35. Kothe, Zur Untersuchungsmethode des neutrophilen Blutbildes. Münchener med. Wochenschr. 1909.



36. Schindler. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. 1904.
37. Pottenger, Phagocytos. in rel. to Arneth' classif. of neutrophiles. Med. Association. Bd. 52. 1909.
38. Busse, Phagocytose = Arneth'sches Blutbild. Münchener med. Wochenschr. 1910.
39. Arneth, Zum Verständniss des Verhaltens der rothen und weissen Blutkörper bei der Röntgenbehandlung der Leukämie. Münchener med. Wochenschr. 1905.
40. Arneth, Zum Verständniss der Wirkungen der Röntgenstrahlen bei der Leukämie. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
41. Franke, Ueber den Einfluss der Röntgenstrahlen auf den Verlauf der Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1905.
42. Funk, Zum Verständniss der Besserung der Leukämie durch intercurrente Infectionen. Berliner klin. Wochenschr. 1906.
43. Gothein, Das neutrophile Blutbild bei Malaria. Fol. haematol. Bd. 11. 1911.
44. Schilling-Torgau, Kritik der Arneth'schen Methodik zur Bestimmung des leukocytären Blutbildes und ihr Werth für Diagnose und Prognose. Fol. haematol. Bd. 12. 1911.
45. Arneth, Die Lungenschwindsucht auf klinischer und experimenteller hämatologischer Grundlage. Monographie u. Zeitschr. f. Tuberc. u. Heilstättenw. Bd. 7. H. 4 u. 5.
46. Röver, Ueber 25 mit Marmorek's Serum behandelte Fälle von Tuberculose. Beitr. z. Klinik d. Tuberc. Bd. 6. 1906.
47. Uhl, Ueber die neutrophile Leukocytose bei specifischer Therapie der chronischen Lungentuberculose. Beitr. z. Klinik der Tuberc. 1906.
48. Dluski und Rospedzikowski, Blutuntersuchungen nach der Arneth'schen Methode im Allgemeinen und bei der Tuberculose im Speciellen. Beitr. z. Klin. der Tuberc. Bd. 14.
49. v. Bonsdorff, Ueber das Arneth'sche neutrophile Blutbild und die Bedeutung für die Lungentuberculose. Fol. haematol. Bd. 9. 1910.
50. Busse, Die Leukocytose. Habilitationsschrift. Berlin 1908.
51. Sondern, Werth der Blutuntersuchungen in der chirurgischen Diagnose. Zeitschrift f. Chir. Bd. 102. 1910.
52. Baradulin, Ueber Blutveränderungen bei malignen Neubildungen. Fol. haematol. Bd. 9. 1910.
53. Rieux, De grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. Fol. haematol. Bd. 10. 1910.
54. Patella, Ueber die endotheliale Natur der grossen Mononucleären des Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Monographie. Siena. 1908.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XXIV—XXVI.

Die Abbildungen sind photographische Aufnahmen nach meinem Differentialleukocytometer in etwa $^1/_5$ natürlicher Grösse der Mehrzahl nach. Sie sind im allgemeinen nach den schriftlich gewonnenen Durchschnittsbildern aus 500 Zellen eingestellt, um eine grössere Gleichmässigkeit zu gewährleisten. Die nähere Besprechung findet sich auf den bezeichneten Seiten.

Tafel XXIV, Abb. 1—4.

Abbildung 1: Gesammtansicht des Differentialleukocytometers (etwa $^1/_{10}$ natürlicher Grösse) mit bunter Zelltafel und eingestelltem Normalblutbild. (S. 692.)

Abbildung 2: Farbige Zelltafel (etwa $^1/_2$ natürlicher Grösse). Die wichtigen charakteristischen Zellformen der Leukocyten in mehreren Typen mit Bezeichnung. (S. 693.)



Abbildung 3: Die „Normale“ des Apparates eingestellt. Physiologische Schwankungszahlen der relativen pCt. Werte. (Am Apparat grün, daher hier etwas blass.) Scaleneinteilung. (S. 695.)

Abbildung 4: Dsgl. Einstellung einer Eosinophilie mit geringer Monucleose bei normaler Leukocytenzahl (6000). (Chronische Ankylostomiasis.) (S. 696.)

Tafel XXIV, Abb. 5a—k.

Fall von leichter Appendicitis mit späterer Complication durch Peritonitis. (S. 696, 700 u. 708.)

Abbildung 5a: L = 10000. Neutrophilie mit geringer Verschiebung. (Vor Operation.)

Abbildung 5b: L = 7500. Ausgeprägte Neutrophilie ohne Verschiebung. Aneosinophilie (relativ). Lymphopenie.

Abbildung 5c: L = 9400. Neutrophilie mit Verschiebung nach „rechts“. Relative Lymphopenie. Leichte Mononucleose. Aneosinophilie (relativ).

Abbildung 5d: L = 13000. Zunehmende Gesammtleukocytose mit weiterer Besserung des Blutbildes. Neutrophilie mit Verschiebung nach „rechts“. Lymphocyten absolut hochnormal. Eosinophile fast normal.

Abbildung 5e: L = 9500. Abnehmende Gesammtleukocytose. Sinkende Neutrophilie. Leichte Mononucleose. Eosinophile und Lymphocyten fast normal. Annäherung an die Normale.

Abbildung 5f: L = 11700. Anstieg der Gesammtleukocytose mit deutlicher regenerativer Verschiebung. Eosinophile und Lymphocyten gut vertreten, Reizung mit günstiger Prognose (Wundabscess). Der 7. Krankheitstag fehlt.

Abbildung 5g: 8. Krankheitstag. L = 12400.

Abbildung 5h: 17. Krankheitstag. L = 13400. Fortbestehen der leichten Reizung mit regenerativ wenig verschobenem Blutbild; Eosinophile und Lymphocyten nachgeholt trotz Wundeiterung. Desgl. bis zum 20. Krankheitstage.

Abbildung 5i: 22. Krankheitstag. L = 33800. Hochschnellende Gesammthyperleukocytose. Neutrophilie mit schwer regenerativer Verschiebung. Lymphopenie. Anesinophilie (fast absolut). (Peritonitis-Complication.)

Abbildung 5k: 23. Krankheitstag. L = 25800. Sinkende Gesammtzahl mit weiterer schwer-regenerativer und degenerativer Verschiebung. Relative Lymphopenie und fehlende Mononucleäre. Absolute Aneosinophilie. (Abends: Tod.)

Tafel XXV, Abb. 1a—f.

Schwere Sepsis durch Scheuerwunde am Knöchel. Fortlaufend täglich beobachtet. (S. 697, 701 u. 708.)

Abbildung a: L = 11000. Hyperleukocytose. Starke regenerative Verschiebung bei geringer Neutrophilie. Lymphocyten absolut fast normal. Aneosinophilie (relativ).

Abbildung b: L = 15000. Hyperleukocytose vermehrt bei gleichem Blutbilde. Etwas gebessert.

Abbildung c: L = 12000. Hyperleukocytose vermindert bei Zunahme der Verschiebung. Absolute Lymphopenie. Aneosinophilie (fast absolut). Prognose sehr ernst.

Abbildung d: L = 7100. Hyperleukocytose stark im Absinken. Verschiebung schwer degenerativ und regenerativ. Aneosinophilie absolut. Lymphopenie verstärkt. Anisonormocytose Arneth's. Prognose infaust. (Amputatio femoris).



Abbildung e: L = 5100. Leukopenie mit schwerer septisch-regenerativer Verschiebung. Absolute Aneosinophilie. Lymphocyten etwas gebessert; leichte Mononucleose (nicht relativ). Anisohypoleukocytose Arneth's.

Abbildung f: L = 14000. Leukämoides Blutbild durch Insufficienz des Knochenmarkes. Schwerste Verschiebung. Absolute Aneosinophilie. Schwere Lymphopenie. Abends: Tod.

Tafel XXV, Abb. 2—9.

Abbildung 2: **Myeloische Leukämie.** L = 100000. Breite durchaus regenerative Verschiebung bei starker Neutrophilie. Eosinophile entsprechend vermehrt. Relative Lymphopenie. Mononucleäre entsprechend vermehrt. (S. 696, 703.)

Abbildung 3: **Myeloische Leukämie.** L = 60000. Gleicher Befund. Mononucleose (theilweise anscheinend durch Promyelocyten oder Agranulocyten). (S. 703.)

Abbildung 4 und 5: **Malaria-Tertiana-Recidiv. 1. und 2. Tag.** (S. 704, 709.) 4. L = 6300. Deutliche de- und regenerative Verschiebung. Hypeosinophilie. Mononueleose. Im Anfall bei zahlreichen Parasiten. Chininkur begonnen. 5. L = 4300. Leukopenie. Sehr starke Lymphocytose. Mässige degenerative Verschiebung bei absoluter Verminderung der Neutrophilen. Mononucleose. Hypeosinophilie. Noch Theilungen. Fieber fast beseitigt. Chinin-Effect.

Abbildung 6: **Chronische Malaria: Tertiana.** 1. Tag nach dem Anfall unter Chinin. (S. 704, 709.) L = 3400. Leukopenie. Sehr starke Mononucleose und relative Lymphocytose. Starke degenerative Verschiebung der verminderten Neutrophilen. Hypeosinophilie.

Abbildung 7: Desgl. aber bereits ohne Parasiten. L = 3900. Leukopenie. Sehr starke Mononucleose. Relative Lymphocytose. Noch etwas degenerative deutliche Verschiebung. Relative Aneosinophilie. (S. 704, 709.)

Abbildung 8: Malaria: Tropica frisch. Gut inficirt. 1. u. 2. Tag hochnormale Leukocytose. (7100, 6700.!) (S. 704, 709.) 3. Tag nach dem Anfall: Chinin seit Anfall; Parasiten beseitigt. L = 3800. Also etwas verspäteter Absturz zur Leukopenie. Geringe Verschiebung. Sehr starke Mononucleose und relative Lymphocytose. Aneosinophilie (relativ).

Abbildung 9: Malaria: Chronische Tertiana-Remission. (S. 705.) 12. Tag nach Anfall. Erythrocyten von 1675000 gestiegen auf fast 3000000. Leukocyten von 3300 gestiegen auf 6200. Lymphocytose. Abgesunkene Mononucleose. Eosinophile und Basophile stets vorhanden, zeitweise etwas vermehrt. Verschiebung „nach rechts".

Tafel XXVI.

Abbildung 1: **Leberabscess-Verdacht.** (S. 706). L = 5900. Ohne Verschiebung auch relativ fast normales Blutbild. Starke degenerative (chronische) Verschiebung. Prognose abwartend.

Abbildung 2: **Typhus abdominalis.** 3. Woche. Nachschub. (S. 710.) L = 4000. Leukopenie. Starke rein degenerative Verschiebung. Absolute Lymphocytose. Relative Mononucleose. Fast absolute Aneosinophilie.

Abbildung 3: **Typhus abdominalis**: 3. Woche; mittelschwer. L = 3000. Leukopenie. Lymphocytose hier relativ. Verschiebung sehr stark, degenerativ. Fast absolute Aneosinophilie. Relative Mononucleose. (S. 706, 708.)



Abbildung 4: **Beri-Beri.** Tod an Herzschlag 2 Tage darauf. (S. 709.) L = 5400. Fast fehlende Verschiebung. Absolute Lymphocytose. Absolute Mononucleose.

Abbildung 5: **Schwere Verbrennung mit Wunderysipel** in Abheilung. (S. 707.) L = 25000. Starke Hyperleukocytose. Neutrophilie mit sehr geringer Verschiebung. Relative Aneosinophilie. Gut folgende Lymphocytose. Prognose für Sepsis sehr günstig.

Abbildung 6: **Schwere Syphilis mit Nephritis**, Cylindrurie; drohende Anurie. L = 10600. Hyperleukocytose. (S. 706.) Ausgesprochene Neutrophilie mit geringer Verschiebung und absoluter Lymphopenie. Fast absolute Aneosinophilie. Schlechte Uebereinstimmung des neutrophilen Blutbildes, bessere der Nebenklassen mit dem Gesammtzustand. Diagnostisch z. B. Sepsis, eitrige Nephritis auszuschliessen.

Abbildung 7: **Mittelschwere Pneumonie.** (S. 706). L = 24800. Neutrophilie mit breiter regenerativer Verschiebung. Relative Lymphopenie und Aneosinophilie. Mononucleose gut entsprechend. Prognose abwartend, mit Ansteigen der Lymphocyten und Eosinophilen gut.



LI.

Klinische Betrachtungen über die Beziehungen zwischen der negativen Finalschwankung im Elektrocardiogramm zum Blutdruck und zur Herzgrösse.

Von

Dr. **Eugen Rehfisch.**

Die auffallende Beobachtung, dass das Elektrocardiogramm derjenigen Patienten, deren Blutdruck sowohl maximal als auch minimal wesentlich erhöht war, in den meisten Fällen eine negative Finalschwankung (T-Zacke Einthoven's) aufwies, musste den Gedanken nahelegen, einer gemeinschaftlichen Ursache für diese beiden parallelen Erscheinungen nachzuforschen.

Allerdings wird diese Betrachtung eine durchaus einseitige bleiben müssen, da vermuthlich auf die Bildung einer negativen Finalschwankung verschiedene Factoren einwirken können, schon aus dem Grunde, weil wir, wenn auch in den seltenen Fällen, schon bei mittlerem und sogar ausgesprochen niedrigem Blutdruck einer negativen Finalschwankung begegnen. Für mich kam es aber in dieser Arbeit darauf an, lediglich die oben angegebenen Beziehungen zu ergründen.

Sicherlich haben a priori Elektrocardiogramm und Blutdruck nichts miteinander gemein; jenes belehrt uns über den Ablauf der Erregung in dem complicirten Herzmuskel, dieser giebt uns den Seitendruck im Gefässsystem an, wie er sich aus einer Reihe von Componenten (Herzkraft, Widerstand im Gefässsystem, Menge und Viscosität des Blutes) herausbildet. Wenn wir aber erwägen, dass einerseits das Herz einen excessiv hohen Blutdruck für gewöhnlich nur durch Hypertrophie seiner Muskelfasern überwinden kann, dass aber andererseits wiederum einem anormalen anatomischen Aufbau eines Herzens und seinen functionellen Leistungen ein in seinen Einzelheiten veränderter Erregungsablauf entsprechen muss, so erscheint ein Parallelismus zwischen Elektrocardiogramm und Blutdruck nicht mehr so fernliegend.

Um dieses vorliegende Thema mit einiger Aussicht auf Erfolg bearbeiten zu können, habe ich von 350 Patienten eine detaillierte Analyse des Blutdrucks, der Herzgrösse und der Form des Elektrocardiogramms nach der Höhe seiner einzelnen Zacken mit besonderer Berücksichtigung, wann und wie oft eine negative Finalschwankung zu verzeichnen war, vorgenommen.

Betrachten wir zunächst einmal das Verhältniss von Blutdruck und Herzgrösse. Die Bestimmung des Blutdruckes — berücksichtigt wurde



lediglich die Höhe des Maximaldruckes — erfolgte in allen Fällen mit dem Tonometer von v. Recklinghausen. Der Uebersicht halber sind seine Werthe in 5 Kategorien geordnet. Wir unterscheiden den niederen Blutdruck bis zu einer Höhe von 110 mm Hg, den normalen bis zu 130, den erhöhten von 131—155, den hohen von 156—180 und den überhohen von 181—250 mm Hg.

In ähnlicher Weise sind auch die Grössenverhältnisse der Herzen nach einem bestimmten Princip gesichtet worden. Es wurde der Umfang des Herzens entweder orthodiagraphisch oder teleröntgographisch — in einer Entfernung von 2 m von der Lichtquelle — aufgezeichnet. Für die Grösse des Herzens war die Summe der Medianabstände, also der Transversaldurchmesser nach Moritz, maassgebend. Ich identificire im Folgenden den Begriff der Herzgrösse mit dem der Herzbreite.

Da die untersuchten Patienten nach Geschlecht, Alter und Körpergrösse sehr verschieden waren, und das Contingent jugendlicher Individuen unter 25 Jahren nur etwa 5 pCt. aller betrug, so erwies sich eine Eintheilung sämmtlicher Fälle hinsichtlich ihrer Herzgrösse in 4 Gruppen als nothwendig. Wir unterscheiden somit Patienten mit kleinen Herzen bis zu einer Breite von $10^1/_2$ cm, mit normaler Herzgrösse von 11—13 cm, mit vergrösserten Herzen von $13^1/_2$—15 cm und mit übergrossen Herzen von $15^1/_2$—19 cm.

Aus der folgenden Tabelle I ergiebt sich die Vertheilung der 350 Fälle nach Blutdruck und Herzgrösse.

Tabelle 1.

	Blutdruck in mm Hg	Herzgrösse: klein bis $10^1/_2$ cm	normal von 11 bis 13 cm	vergrössert von $13^1/_2$ bis 15 cm	übergross von $15^1/_2$ bis 19 cm	Gesammtsumme
niedrig	bis 110	8	43	10	5	66
normal	von 111 bis 130	8	79	46	11	144
erhöht	„ 131 „ 155	2	26	41	12	81
hoch	„ 156 „ 180	—	6	12	13	31
überhoch	„ 181 „ 250	—	—	12	16	28
	Gesammtsumme	18	154	121	57	350

Wie wir aus dieser Tabelle I ersehen, besteht in der That eine enge Beziehung zwischen Herzgrösse und Blutdruck. Zunächst giebt es keinen hohen Blutdruck bei einem wirklich kleinen Herzen, vielmehr verlangt ein excessiv hoher Blutdruck auch ein entsprechend vergrössertes Herz. Unter den 28 Fällen, deren Druck jenseits von 180 mm Hg steht, ist kein einziger, dessen Herz nicht mehr oder minder stark vergrössert ist. Dass wir gleichwohl oft genug eine Herzvergrösserung antreffen bei einem relativ niedrigen Blutdruck und dass wir andererseits ziemlich hohen Blutdruckwerthen begegnen bei nur geringem Herzumfange, darf uns nicht wundern, wenn wir an die verschiedenen Ursachen denken, die eine Herzvergrösserung zur Folge haben können. Ohne hier irgendwie auf die grundlegenden Arbeiten

über Herzhypertrophie einzugehen, die an die Namen Gull und Sutton, Traube, Cohnheim, Senator, Krehl, Rosenbach, Albrecht u. a. m. anknüpfen, scheint es in Rücksicht auf die Beziehung zwischen Blutdruck und Herzvergrösserung practisch 3 Arten von Hypertrophie zu unterscheiden. Es ist etwas ganz anderes, wenn diese sich aus rein mechanischen Gründen entwickeln muss, um die Widerstände im Gefässsystem zu überwinden, wie bei Arteriosklerose der Organarterien, oder wenn eine Gewebszunahme des Cor eintritt in Folge nutritiver Reizung, wie bei der acuten Myocarditis, dem thyreotoxischen Herzen, oder gar wenn eine Hypertrophie durch rein nervöse Einflüsse verursacht wird, sei es in Folge dauernder Sympathicusreizung, wie bei der Masturbation, sei es, dass in Folge Vasomotorenlähmung nach consumirenden Infectionskrankheiten das Herz auf dem Wege der Hypertrophie eine vermehrte Füllung der Gefässe anzustreben bemüht ist.

Je nach diesen 3 verschiedenen Ursachen, der mechanischen, nutritiven (toxischen) oder nervösen — selbstverständlich sind auch alle Uebergänge möglich — wird sich doch bei scheinbar gleicher Gewebszunahme der Blutdruck verschieden verhalten. In dem ersten Falle ist es ja gerade die Erhöhung der Widerstände im Gefässsystem, die die Hypertrophie verursacht. Es ist also der gesteigerte Blutdruck der Factor, der die Configuration des Herzens beeinflusst. Hier steht auch schon der minimale Blutdruck hoch und die Amplitude wächst bis auf 100 und mehr an.

Anders, wenn in Folge nutritiver Reizung oder gar nervöser Einflüsse sich eine Hypertrophie entwickelt. Hier ist der Zustand des Herzens das Primäre, da erst in Folge erhöhter Frequenz und grösseren Schlagvolumens die Blutdrucksteigerung resultirt. Abgesehen davon, dass in diesen Fällen der Maximaldruck bei Weitem nicht die hohen Werthe erreicht, wie bei den Widerständen im Gefässsystem, steht auch hier im allgemeinen der Minimaldruck tiefer, und die Amplitude braucht die Durchschnittswerthe von 40 mm Hg nicht zu überschreiten. Wir müssen eben unterscheiden zwischen hohem Widerstand und hohem Blutdruck. Ersterer ist immer mit letzterem verbunden, wenn nicht gerade Decompensation eintritt, letzterer kann aber wohl ohne ersteren bestehen.

Aus dem Gesagten wird es aber auch leicht verständlich, dass die Hypertrophie aus mechanischen Ursachen eine andere sein muss, eine andere Formveränderung des Herzens aufweisen wird, als die auf toxischer oder nervöser Basis entstandene. Die Toxe, ein pathologischer Chemismus, wird das Herz in toto treffen, für die Ueberwindung mechanischer Widerstände werden aber sicherlich diejenigen Theile herangezogen werden, die unmittelbar einzuwirken haben. In Folge dessen wird aber auch der Erregungsablauf bei den verschiedenen Formen der Hypertrophie ein verschiedener sein, und somit werden auch die Elektrocardiogramme verschiedene Typen aufweisen.

Sehen wir von der Atriumschwankung ab, die uns hier nicht weiter interessirt, so wird es unsere Aufgabe sein, das Verhältniss von Initial- und Finalschwankung zum Blutdruck und zur Herzgrösse zu untersuchen.

Zu diesem Zwecke habe ich die von mir beobachteten Fälle in der folgenden Tabelle 2 in ein Schema gebracht, das uns nicht nur leicht über die Vertheilung der einzelnen Patienten nach Herzgrösse und Blutdruck orientirt, sondern uns vor allem darüber informirt, wie sich die einzelnen Initial- und Finalschwankungen zu den Grössenverhältnissen der Herzen und den Blutdruckwerten verhalten.

Die Tabelle 2 ist in 4 senkrechte Colonnen getheilt, die den verschiedenen Umfang des Herzens anzeigen. Jede einzelne Colonne enthält dann 2 Abtheilungeu für die Angabe der Höhe der Initial- und Finalschwankungen. Jede Reihe der Initialschwankungen ist aber wiederum in 3 Unterabtheilungen getheilt, je nach der Höhe der J-Zacke. Ich unterscheide, da die normale Initialschwankung $4^1/_2$—6 mm der Ordinatenhöhe im Elektrocardiogramm beträgt, die mittlere, die hohe, die mehr als 6 mm Ausschlag zeigt, und die niedere unter 4 mm.

Die Finalschwankungen habe ich dagegen in 5 Unterabtheilungen rubriciren müssen. In der ersten befinden sich die hohen Schwankungen von mehr als 3 mm Höhe, in der zweiten die mittleren (normalen) von 2—3 mm, in der dritten die niederen von $1—1^1/_2$ mm, in der vierten diejenigen, die keine Erhebung zeigen und in der Horizontalen des Elektrocardiogramms verlaufen, und schliesslich in der fünften Reihe die negativen Finalschwankungen.

Selbstverständlich müssen dann in jeder Hauptcolonne die Zahlen der Initialschwankungen auch denen der Finalschwankungen entsprechen.

Tabelle 2.

Blutdruck in mm Hg	Herzgrösse: bis $10^1/_2$ cm								von 11 bis 13 cm								von $13^1/_2$ bis 15 cm								von $15^1/_2$ bis 19 cm								Summe der Einzelfälle
	Initial-Schwankung			Final-Schwankung					Initial-Schwankung			Final-Schwankung					Initial-Schwankung			Final-Schwankung					Initial-Schwankung			Final-Schwankung					
	hoch	mittel	niedrig	hoch	mittel	niedrig	in der Horizontalen	negativ	hoch	mittel	niedrig	hoch	mittel	niedrig	in der Horizontalen	negativ	hoch	mittel	niedrig	hoch	mittel	niedrig	in der Horizontalen	negativ	hoch	mittel	niedrig	hoch	mittel	niedrig	in der Horizontalen	negativ	
bis 110	4	—	4	1	4	3	—	—	20	12	11	6	19	13	2	3	6	3	1	4	1	4	—	1	3	2	—	1	2	—	1	1	66
111—130	1	3	4	—	3	5	—	—	31	35	13	13	39	25	1	1	24	16	6	9	24	10	2	1	6	5	—	1	2	4	—	4	144
131—155	—	2	—	—	1	1	—	—	9	14	3	5	13	4	3	1	21	15	5	11	18	10	1	1	8	2	2	1	1	2	2	6	81
156—180	—	—	—	—	—	—	—	—	3	2	1	—	1	2	2	1	9	3	—	3	3	3	1	2	6	7	—	1	1	2	5	4	31
181—250	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	1	1	2	2	1	3	4	13	3	—	—	2	1	3	10	28
	5	5	8	1	8	9	—	—	63	63	28	24	72	44	8	6	70	38	13	29	48	28	7	9	36	21	2	4	8	9	11	25	350
	18			18					154			154					121			121					57			57					

Wenn wir jetzt auf die einzelnen Details der Tabelle 2 eingehen, so erscheint es mir zweckmässig, zuerst die Beziehungen der Finalschwankung zur Herzgrösse und zum Blutdruck zu besprechen. Sehen wir zunächst einmal von den Mittelwerthen ab, d. h. jenen Fällen, in



denen bei mittlerem Blutdruck und normalen Herzgrenzen auch das Elektrocardiogramm die gewohnte Configuration aufweist, so haben wir 2 Fragen zu beantworten: Wann treffen wir eine excessiv hohe und wann eine abnorm tiefe und mehr als dies eine negative Finalschwankung an.

Um mit letzterer zu beginnen, so begegnen wir unter den 350 analysirten Fällen 40 negativen Finalschwankungen. Ihre Beziehungen zu der Herzgrösse gestalteten sich derart, dass wir mit zunehmendem Herzumfang auch einer grösseren Häufigkeit eines grösseren F (= Finalschwankung) begegnen. Unter 18 Fällen mit kleinen Herzen ist F nicht ein einziges Mal negativ. Unter 154 Herzen normaler Grösse sehen wir F 6mal negativ werden, d. h. in 4 pCt. der Fälle, bei 121 Patienten mit vergrössertem Herzen bis zu 15 cm Herzbreite wird F 9mal negativ, d. h. in 7 pCt. der Fälle, und bei 57 stark vergrösserten Herzen sehen wir die negative Finalschwankung 25mal auftreten, d. h. in 44 pCt. der Fälle.

Betrachten wir jetzt aber das Verhältniss der negativen Finalschwankung zum Blutdruck, so sehen wir unter 66 Fällen mit niedrigem Blutdruck 5mal F negativ werden, also in 7 pCt., bei 144 Patienten mit normalen Blutdruckwerthen tritt eine negative F 6mal auf, es sind dies 4 pCt., in 81 Fällen mit erhöhtem Blutdruck begegnen wir 8mal einer negativen F, d. h. in 10 pCt., in 31 Elektrocardiogrammen bei hohem Blutdruck sehen wir 7 negative Finalschwankungen, das entspräche einem Prozentsatz von 22, und unter 27 Fällen mit überhohem Blutdruck tritt das negative F 14mal auf, d. h. in 50 pCt. der Gesammtzahl.

Schon aus dieser kurzen Betrachtung ergeben sich bestimmte Beziehungen zwischen dem Verlauf der Finalschwankung und Blutdruck, und wir sehen die relative Häufigkeit eines negativen F bei Steigerung des Blutdrucks und Zunahme der Herzgrösse, und würden wir gar lediglich die letzte Reihe der Tabelle in Betracht ziehen, in der wir die grössten Herzen mit dem höchsten Blutdruck finden, so sehen wir bei diesen 16 Patienten F 10mal negativ werden, d. h. in nahezu 70 pCt. der Fälle.

Allein mit dieser Statistik sind die Beziehungen zwischen dem negativen F, Blutdruck und Herzgrösse keineswegs erschöpft.

Wir sehen, dass unter ganz bestimmten, wenn auch noch nicht genügend ergründeten Bedingungen mit der Zunahme des Herzumfanges das Niveau von F gleichsam herabgedrückt wird. F erscheint zunächst niedriger, verläuft dann in der Horizontalen des Elektrocardiogrammes, um schliesslich negativ zu werden, und man gewinnt den Eindruck, als ob eine in der Horizontalen verlaufende Finalschwankung den Uebergang zwischen dem positiven und negativen F darstellt. Um nicht auch für die 26 Fälle dieser Kategorie, die wir beobachten konnten, unnöthiger Weise eine eigene tabellarische Vertheilung aufzustellen, fügen wir sie den bereits oben mitgetheilten 40 negativen Finalschwankungen hinzu und erhalten dann in den Tabellen 3 und 4 eine Uebersicht darüber, wie häufig, absolut und procentual berechnet, unter den 350 Fällen ein



negatives oder ein in der Horizontalen verlaufendes F im Verhältniss zum Herzumfang und zum Blutdruck auftritt.

Tabelle 3.

Herzgösse in cm	Anzahl aller Fälle	F ist negativ oder verläuft in der Horizontalen	Procentuales Verhältniss %
bis $10^1/_2$	18	0	0
von 11 bis 13	154	14	9
„ $13^1/_2$ „ 15	121	16	17
„ $15^1/_2$ „ 19	57	36	63,3
	350	66	

Tabelle 4.

Blutdruck in mm Hg	Anzahl aller Fälle	F ist negativ oder verläuft in der Horizontalen	Procentuales Verhältniss %
bis 110	66	8	12
von 111 bis 130	144	9	6,2
„ 131 „ 155	81	14	17,2
„ 156 „ 180	31	15	49
„ 181 „ 250	28	20	71,5
	350	66	

Aus dieser Berechnung ergiebt sich unzweifelhaft die successive Veränderung der Finalschwankung mit der Tendenz negativ zu werden mit Zunahme der Herzgrösse und im Besonderen mit dem Ansteigen des Blutdruckes.

Betrachten wir jetzt, unter welchen Verhältnissen wir eine besonders hohe Finalschwankung antreffen, so lässt sich hier eine bestimmte Beziehung zur Herzgrösse und zum Blutdruck, wie wir sie für das negative F nachweisen konnten, nicht feststellen. Für ein besonders hohes F sind, mit wenigen Ausnahmen, der mittlere Blutdruck und ebenso Herzen ohne erhebliche Vergrösserung die eigentliche Domaine. Aufgefallen ist mir jedenfalls das so häufige Zusammentreffen von einem ziemlich hohen F mit rechtsseitig hypertrophischem Herzen und mit der Erweiterung des Aortenbogens. In diesen letzteren Fällen war auch der Blutdruck vermuthlich, weil sich der arteriosklerotische Prozess nur auf die Hauptgefässe beschränkte und vielleicht auch weil gerade hier eine Depressorwirkung mit im Spiele war, bis auf wenige Ausnahmen nicht nennenswerth hoch.

Immerhin aber ersehen wir aus der Statistik, dass wir weder bei einem ausgesprochen kleinen Herzen, noch bei sehr hohem Blutdruck ein hohes F finden. Wohl aber begegnen wir ihm fast immer, wenn wir schon bei der röntgoskopischen Betrachtung besonders starke Herzbewegungen bemerken. Schon in einer früheren Arbeit über das Thema Herzcontraction und Herzbewegung habe ich darauf hinweisen können, dass wir einer besonders stark ausgesprochenen Herzaction begegnen einmal bei gesunden, nicht vergrösserten Herzen, bei gut entwickelter

Hypertrophie, solange keine Decompensation eingetreten ist, und ganz besonders bei reinen Herzneurosen. In fast genauer Uebereinstimmung mit diesen Angaben habe ich auch in derselben Kategorie der Fälle ein relativ hohes F im Elektrocardiogramm angetroffen, also immer dann, wenn das Myocard ungeschwächt war, gleichgültig, ob eine Hypertrophie oder eine erhöhte Sympathicuserregung die Function des Herzens beherrschte. Wie aber bei ausgesprochener Herzschwäche, bei vorgeschrittener Dilatation oder Massenzunahme des Herzens eine deutliche Action, im Besonderen des linken Ventrikels, nicht mehr im Röntgenbilde nachweisbar war, so konnte auch in diesen Fällen mit Sicherheit eine hohe Finalschwankung ausgeschlossen erscheinen.

Wenn wir uns nun der Initialschwankung zuwenden, so ist auch hier zu eruiren, ob sich ein gesetzmässiges Verhalten zwischen ihr und Herzgrösse, sowie Blutdruck nachweisen lässt.

Unter den 350 Initialschwankungen wachsen 174 bis zu ganz beträchtlicher Höhe an und erreichen Werthe von 10—12 mm der Ordinatenhöhe. 125 zeigen normale Grösse, während die übrigen 51 auffallend niedrig sind.

Da uns die 125 Fälle, deren Initialschwankung kein abnormes Verhalten aufweist, nicht weiter beschäftigen, so wollen wir in den folgenden Tabellen 5 und 6 die Vertheilung sowohl der auffallend hohen, als auch niedrigen J-Zacken nach dem Umfange des Herzens und ebenso nach dem Blutdruck verfolgen.

Tabelle 5.

Herzgrösse in cm	Anzahl aller Fälle	Hiervon zeigen ein hohes J Fälle	%	Hiervon zeigen ein niedriges J Fälle	%
bis $10\frac{1}{2}$	18	5	28	8	44
von 11 bis 13	154	63	40	28	18
„ $13\frac{1}{2}$ „ 15	121	70	58	13	11
„ $15\frac{1}{2}$ „ 19	57	36	63	2	3,5
Summe	350	174		51	

Tabelle 6.

Blutdruck in mm Hg	Anzahl aller Fälle	Hiervon zeigen ein hohes J Fälle	%	Hiervon zeigen ein niedriges J Fälle	%
bis 110	66	33	50	16	24
von 111 bis 130	144	62	45	23	16
„ 131 „ 155	81	38	46	10	8
„ 156 „ 180	31	18	58	1	3
„ 181 „ 250	28	23	82	1	3
Summe	350	174		51	

Wie aus den Zahlenreihen der Tabellen 5 und 6 hervorgeht, steigt die Häufigkeit hoher Initialschwankungen mit der Zunahme des Herzumfanges und dem Anwachsen des Blutdruckes. Allerdings ist hier die



Progression keine so markante wie bei der Finalschwankung; es rührt dies wohl daher, dass von den 350 berechneten Fällen die Hälfte an und für sich schon ein sehr hohes J aufweist.

Weit instructiver sind dagegen die Reihen mit besonders niedrigem J. Hier ist unverkennbar ausgedrückt, dass bei hohem Blutdruck und beträchtlichem Herzumfang eine niedrige Initialschwankung relativ selten auftritt. Unter 59 Fällen mit Blutdruckwerthen von 156—250 mm Hg sehen wir im Ganzen nur 2mal ein niedriges J.

Wenn wir uns nunmehr nach diesen statistischen Erhebungen der Deutung der gewonnenen Resultate zuwenden, so scheint es mir nöthig, vorher mit wenigen Worten auf die, wenn ich so sagen darf, historische Entwicklung der Analyse der Elektrocardiogramme einzugehen.

Dass die Initialschwankung das elektrische Aquivalent für den Ablauf der Erregung im Papillarsystem darstellt, dürfte als endgültig feststehend angenommen werden, wenngleich Rautenberg auf Grund seiner Untersuchungen der Anschauung hinneigt, diese erste Schwankung nicht nur mit dem Ablauf der Erregung im Papillarsystem, sondern mit der der gesammten Ventrikelmuskulatur bei ihrem Uebergang in die Systole zu identificiren. Zu dieser Annahme hält sich Rautenberg für berechtigt, weil die Dauer der Initialschwankung viel zu lang erscheint, um lediglich der Erregung im Papillarsystem zu entsprechen, und weil das Auftreten des ersten Herztones, an dem doch die Action der gesammten Ventrikelmuskulatur betheiligt ist, noch in die Zeit der J-Zacke fällt. Allein ich habe schon in einer früheren Arbeit darauf hingewiesen, dass die zeitliche Uebereinstimmung zwischen der Dauer der Initialschwankung und der Anspannungszeit während der Systole den Gedanken nahelegen musste, in ersterer das elektrische Aequivalent für die erste Phase der Ventrikelthätigkeit zu suchen. Wie ich aber schon dort auseinandergesetzt habe, dürfte es dann nie zu der Bildung einer so hohen Zacke kommen, da sich auch schon während der Anspannungszeit die Erregung in Muskelsystemen verschiedenster Richtung abspielen, deren Potentiale sich beeinflussen müssen.

Dieser Einwand bleibt somit auch gegen die Vorstellungen Rautenbergs' bestehen; es lassen sich eben nicht, wie dies aus den Untersuchungen Samojloff's, J. de Meyer's, Kahn's und meinen eigenen mit Nicolai angestellten hervorgeht, die zeitliche Dauer der gesammten Contraction während einer Herzperiode oder eines Theiles derselben mit der eines Erregungsablaufes, wie er im Elektrocardiogramm zum Ausdruck gelangt, auch wenn Grund genug vorhanden ist, für beide Erscheinungsformen dasselbe physiologische Geschehen in Anspruch zu nehmen, in Einklang bringen.

Was dann die horizotale Strecke im Elektrocardiogramm zwischen Initial- und Finalschwankung anbetrifft, so herrscht auch im allgemeinen hierüber eine Congruenz der Anschauungen, wie sie zuerst von Kraus und Nicolai niedergelegt wurden. Der Galvanometer zeigt keinen Ausschlag, weil nunmehr nach dem Ablauf der Erregung im Papillarsystem vermittelst der intramuralen Fasern das Krehl'sche Treibwerk



in Action tritt und in der kreisförmigen Anordnung seiner Muskelfasern keine Potentialdifferenzen zustande kommen.

Im Gegensatz zu diesen Betrachtungen steht die Ansicht A. Hoffmann's, der in dem Elektrocardiogramm den Ablauf zweier voneinander unabhängiger Wellen, der Reiz- und der Contractionswelle, erblickt. Während die Initialschwankung lediglich die Ausbreitung der Erregung im Papillarsystem darstellt, beginnt erst mit der horizontalen Strecke die eigentliche Contraction.

Mit diesen Anschauungen A. Hoffmann's, so wohl durchdacht sie in ihren Einzelheiten erscheinen, stehen aber andere Erwägungen im Widerspruch. So ist es nicht gut verständlich, dass gerade beim Beginn der Ventrikelcontraction, die ja Hoffmann in die horizontale Strecke verlegt, die gesammte Musculatur so gleichzeitig in Action treten soll, dass keine Potentialschwankungen resultiren.

Die Dauer dieser horizontalen Strecke (h), die von verschiedenen Bedingungen abhängig ist, schwankt im allgemeinen zwischen 0,1 und 0,225 Secunden. Es ist selbstverständlich, dass, je höher die Frequenz ist und je schneller die Erregung verläuft, von desto kürzerer Dauer auch h sein muss. Allein, wie eine genauere Ausrechnung einer grösseren Zahl von Elektrocardiagrammen ergiebt, ist die Beziehung zwischen der Frequenz und Dauer von h nicht das Wesentliche. Vielmehr ist h, worauf auch schon A. Hoffmann hingewiesen hat, ganz besonders von der Höhe der Finalschwankung abhängig. Um hierüber eine bessere Uebersicht zu gewinnen, lasse ich 3 Serien von Beobachtungen folgen, in denen das Verhältniss der Dauer von h sowohl zur Frequenz, als auch zur Höhe der F-Zacke zum Ausdruck kommt.

Serie I:

a) Unter 6 Fällen mit hoher Frequenz und hohem F beträgt die Dauer von h = 0,13 Sek.
b) „ 6 „ „ mittlerer „ „ „ „ „ „ „ „ „ = 0,143 „
c) „ 6 „ „ niedriger „ „ „ „ „ „ „ „ „ = 0,135 „

0,408 Sek.

Durchschnitt 0,408 : 3 = h = 0,136 Sek.

Serie II:

a) Unter 4 Fällen mit hoher Frequenz u. mittelhohem F beträgt die Dauer von h = 0,131 Sek.
b) „ 3 „ „ mittlerer „ „ „ „ „ „ „ „ „ = 0,15 „
c) „ 3 „ „ niedriger „ „ „ „ „ „ „ „ „ = 0,15 „

0,431 Sek.

Durchschnitt 0,431 : 3 = h = 0,143 Sek.

Serie III:

a) Unter 6 Fällen mit hoher Frequenz u. niedrigem F beträgt die Dauer von h = 0,17 Sek.
b) „ 3 „ „ mittlerer „ „ „ „ „ „ „ „ „ = 0,16 „
c) „ 3 „ „ niedriger „ „ „ „ „ „ „ „ „ = 0,21 „

0,54 Sek.

Durchschnitt 0,54 : 3 = h = 0,18 Sek.

Aus obiger Berechnung ergiebt sich, dass thatsächlich die Zeitdauer der horizontalen Strecke h nicht so sehr von der Pulsfrequenz als vielmehr von der Höhe der Finalschwankung abhängt. Den grössten Werth von 0,18 Secunde erhalten wir in den Fällen, in denen nicht nur die

Pulsfrequenz eine niedrige war, sondern auch das Niveau von F tief stand. Dieser Befund ist um so bemerkenswerther, als er einen neuen von ganz anderen Gesichtspunkten ausgehenden Beitrag dafür liefert, dass der Theil des Elektrocardiogramms, der mit h beginnt und bis zum Ende von F andauert, in der That das elektrische Aequivalent der Austreibungsperiode darstellt. Die klinische Erfahrung lehrt und die Ausnahme bestätigt nur die Regel, dass ein gut entwickeltes F im Allgemeinen für ein functionsfähiges Herz spricht. Da wir h zu der Thätigkeit des Treibwerks in Beziehung bringen, und dieses in Folge der circulären Anordnung seiner Fasern, wie schon oben bemerkt, keine Bildung von Potentialdifferenzen zulässt, so ist der jähe Uebergang von h zu F, d. h. auf den Contractionsvorgang bezogen, die schnelle Aufeinanderfolge der Zusammenziehung der äussern Spiralfasern auf die des Triebwerks sicherlich ein Ausdruck für die gute Function eines Herzens. In den Fällen aber, in denen wir auf Grund klinischer Beobachtung zu der Annahme berechtigt sind, dass des Myocard nicht mehr auf der Höhe seiner Leistungen steht, und sei diese Annahme einer geringeren Kraftentfaltung auch nur durch physiologische Vorgänge bedingt, wie im vorgerückten Alter, wo F thatsächlich niedriger als normal gefunden wird, erscheint dieser Zustand des Herzens auch in der längeren Dauer von h ausgedrückt.

Gehen wir nun zu der Finalschwankung über, so gestaltet sich ihre Deutung viel schwieriger. Wäre sie in ihrer Erscheinungsform ebenso constant wie die Initialschwankung, so könnte man sich begnügen, in ihr lediglich den letzten Act der Contraction, die Thätigkeit des um den Conus arteriosus gruppirten Muskelsystems zu erblicken. Allein die Finalschwankung zeigt sowohl hinsichtlich ihrer Höhe, der Art ihres Verlaufs als auch ihrer Richtung die grössten Verschiedenheiten. Aus diesem Grunde begegnet die Erklärung der Finalschwankung grossen Schwierigkeiten, die sich aber allmählich mit Zunahme der klinischen Beobachtung und weiterer experimenteller Forschung werden überwinden lassen.

Wir haben zu unterscheiden zwischen den Forschern, die in der F-Zacke ebenso wie in der Initialschwankung lediglich den Ausdruck eines Erregungsablaufs erblicken, und denjenigen, die in ihr etwas ganz anderes suchen. Unter den letzteren war es zuerst Straub, der in der Finalschwankung vor allem die Anzeichen veränderter Stoffwechselvorgänge der Assimilation und Dissimilation im Sinne Hering's des Aelteren annehmen zu müssen glaubte. Auch Samojloff sieht in der F-Zacke nicht nur den Erregungsablauf, sondern auch noch eine andere Komponente, die er freilich vorläufig noch nicht zu praecisiren in der Lage war. Schliesslich hat auch Ussoff in einer sehr interessanten Arbeit die Finalschwankung in ganz anderer Weise zu erklären versucht. Der Umstand, dass die F-Zacke in ihrem Verlauf einen ganz anderen Typus aufweist, als die Initialschwankung und dass der auf- und absteigende Schenkel der F-Zacke gleichsam als Fortsetzung der horizontalen Strecke erscheine, führte ihn zu der Vermuthung, für sie lediglich die Verschiebung des Nullpunktes des Elektrometers und nicht Negativitätsschwankungen ver-



antwortlich zu machen. Nach Ussoff käme eine solche Dislocation des Nullpunktes dann zu Stande, wenn sich die Compensation des Körperstromes nicht mehr erreichen liesse. Dieser Fall träte dann ein, wenn in Folge von Formveränderungen des Herzens während der Systole seine Längsachse länger und hierdurch eine Veränderung der isopotentiellen Linien zu den Ableitungsstellen verursacht wird. Normaler Weise kommt nach Ussoff die Verschiebung des Herzens durch die Thätigkeit des linken Ventrikels zu Stande. Die Finalschwankung ist hier positiv. Die Richtung der F-Zacke bleibt auch dann nach oben gewahrt, wenn zwar der linke Ventrikel schwächer arbeitet, der rechte aber gleichfalls in seiner Function zurück bleibt. Wächst dann die Kraft des letzteren im Verhältnis zur linken Kammer, so wird die Finalschwankung negativ. Wird aber das Herz durch irgendwelche Widerstände, sei es durch ein Emphysem oder eine übermässige Dilatation, an einer nennenswerthen Formveränderung verhindert, so kommt es gar nicht mehr zur Ausbildung von F.

Diese Ueberlegungen Ussoff's, die mir schon aus dem Grunde sehr beachtenswerth erscheinen, weil sie die Deutung der Finalschwankung von einem ganz neuen Gesichtspunkt in Angriff nehmen, geben doch zu mancherlei Einwänden Anlass.

Was zunächst die Form der Finalschwankung anbetrifft, so zeigt auch die Atriumzacke oft genug einen ähnlichen Verlauf. Beide können mehr oder minder schwach oder auch in schwach gewölbtem Bogen verlaufen. Und gerade bei der Finalschwankung begegnen wir allen Uebergängen zwischen in schräger Form steil auf- und absteigenden Schenkeln mit scharf ausgesprochener Spitze und reiner Wellenform. Hierbei ist es gleichgültig, ob die F-Zacke nach oben oder nach unten gerichtet ist. Dass aber die Atriumschwankung thatsächlich lediglich den Ausdruck für den Ablauf der Erregung in den Vorhöfen darstellt, daran ist wohl nicht mehr zu zweifeln. Somit wäre die Form der F-Zacke kein Grund, in ihr nicht auch den Erregungsablauf während einer bestimmten Periode in der Systole der Ventrikel zu erblicken.

Es ist ferner einzuwenden, dass nicht die Kontraction der circulären Fasern, wie dies aus den Mittheilungen Ussoff's hervorzugehen scheint, die Systole einleiten, sondern die des Papillarsystems, wie dies aus den klassischen Untersuchungen von Krehl, Albrecht, Salzmann und Hering bekannt ist. Erst am Schlusse der Systole setzt die Aktion des Treibwerks ein, während eine Veränderung in der Längsachse des Herzens zur sagittalen Ebene viel früher erfolgt. Würde somit eine Verschiebung des Nullpunktes in Folge der Lageveränderung des Herzens eintreten, so müssten wir ihr am Beginn und nicht am Ende des Elektrocardiogramms begegnen.

Die Annahme ferner, dass ein Uebergewicht der rechten Kammer über die linke zur Bildung einer negativen Finalschwankung beiträgt, widerspricht, wie wir später sehen werden, den Ergebnissen der experimentellen Arbeiten von Rothberger und Eppinger.

In der einen Thatsache kann ich Ussoff voll und ganz beipflichten, dass da, wo in Folge von Dilatation die Energie der Herzcontraction nachgelassen hat, wirklich die Bildung einer positiven F-Zacke erschwert

erscheint. Nur bin ich zu dieser Deutung, wie später unten erwähnt wird, aus anderen Erwägungen gelangt.

Unter den Autoren aber, die in der Finalschwankung in gleicher Weise wie in der gesammten elektrocardiographischen Curve nur das electrische Aequivalent einer Contraction erblicken, haben sich zunächst Einthoven und Gotch mit einer mehr summarischen Erklärung der F-Zacke begnügt und in ihr lediglich den Ausdruck dafür gefunden, dass die Erregung wieder nach der Basis zurückgekehrt sei. Erst Kraus und Nicolai haben für die Bildung der Finalschwankung ganz besondere Muskelgruppen in Anspruch genommen und zwar die äusseren Spiralfasern am Conus arteriosus. Hier wird zum ersten Male von differenten Muskelsystemen gesprochen, je nachdem die Erregung im Papillarsystem oder in den äusseren Spiralfasern verläuft. Diese Anschauung, dass die J- und F-Zacken von verschiedenen Muskelgruppen herrühren, erfuhr dann ihre Bestätigung durch den experimentellen Nachweis, dass unter bestimmten Einflüssen, seien sie nervöser oder pharmakodynamischer Natur, bald die eine, bald die andere Zacke ganz besonders betroffen würde. Derartige Untersuchungen sind im Besonderen von Einthoven, Kraus, Nicolai, Samojloff, Straub, Kahn, Hering, Rothberger und Winterberg angestellt worden. Da die Ergebnisse dieser Forschungen nicht ohne Bedeutung für die Erklärung einer negativen Finalschwankung sind, so ist hier der Ort, an dem ich auf den Einfluss einer Vagus- und Symphaticusreizung auf die Form des Elektrocardiogramms näher eingehen muss.

Aus den klassischen Untersuchungen über die Reizung des Vagus wissen wir, dass durch sie eine Verlangsamung der Reizbildung, eine Verzögerung in der Reizleitung nicht nur zwischen Atrium und Ventrikel, sondern auch innerhalb der einzelnen Muskelsysteme desselben, eine Herabsetzung der Contractionsfähigkeit sowohl des Vorhofes als auch der Kammer und wie dies ganz besonders aus den Mittheilungen Coat's, Gaskell's und Stefani's hervorgeht, auch eine Verstärkung der diastolischen Erschlaffung der Herzmuskelfasern herbeigeführt wird. Wer selbst längere Zeit sich mit Vagusreizungen beschäftigt hat, kann sich gerade dem Eindruck einer intensiven diastolischen Vergrösserung des Herzens nicht entziehen. Die erstaunliche Erweiterung des ganzen Herzumfanges bei einer starken Vagusreizung, die auf einer Herabsetzung der Tonus der Muskelfasern beruht, kann wohl secundär eine stärkere diastolische Füllung seitens der Vorhöfe begünstigen, sie darf aber keineswegs lediglich als Folge einer vermehrten Blutansammlung, resp. Blutzuflusses betrachtet werden, weil ja auch gerade die Vorhöfe durch die Vagusreizung in ihrem Contractionsvermögen stark beeinträchtigt werden. Es macht hierbei keinen principiellen Unterschied, ob wir, wie dies Schmiedeberg auf Grund seiner pharmakologischen Studien über die Hemmungsvorgänge im Herzen bei Vagusreizung vermuthet, lediglich eine Veränderung des Elasticitätszustandes als das Ausschlag gebende Moment für die diastolische Erschlaffung annehmen oder die active Dilatation der Muskelfasern dafür verantwortlich machen.

Der Antagonist des Vagus hinsichtlich jeder der oben besprochenen Einwirkungen auf das Herz ist der Sympathicus. Nun begegnen wir in



der Literatur immer wieder der Annahme, dass die diastolische Wirkung des Vagus sich im Wesentlichen auf die Längsfasern erstrecke. Hiervon kann schon deswegen nicht die Rede sein, weil eine Erweiterung der Herzhöhlen unmöglich eintreten kann, wenn nicht auch der Tonus der circulären Fasern des Treibwerks herabgesetzt wird. Ebensowenig kann aber auch eine energische Contraction des Herzmuskeln einsetzen, wenn nicht in gleicher Intensität wie die Ringfaserschicht auch die Längsmusculatur in Action tritt. Schon aus dieser Betrachtung folgt, dass Vagus und Sympathicus an allen Muskelsystemen angreifen müssen, wenn auch mit gegensätzlicher Wirkung.

Fragen wir uns jetzt, welchen typischen Veränderungen im Elektrocardiogramm wir bei einer Vagus- oder Sympathicusreizung begegnen. Dass die in Folge einer Vagusreizung auftretende Verzögerung der Reizbildung, Verlangsamung der Reizleitung, im Wesentlichen also zeitliche Verschiebungen ohne Weiteres aus dem Elektrocardiogramm sichtbar werden, ist selbstverständlich. Nicht uninteressant ist hierbei die Beobachtung Einthoven's, dass nach einer Vagusreizung die Initial- und Finalschwankung mehr auseinanderrücken, ein Vorgang, den ich als Leitungsbeeinträchtigung innerhalb des Ventrikels selbst auffassen möchte. Hingegen lassen sich die Abnahme des Contractionsvermögens, die Zunahme der diastolischen Erschlaffung nicht in vollem Umfange aus dem Elektrocardiogramm erkennen. Wohl sehen wir, dass die Höhe der Atriumschwankung abnimmt, entsprechend der verminderten Contractionsfähigkeit des Vorhofes. Im Kammerelektrocardiogramm äussert sich aber die Vaguswirkung nicht so prägnant. Wenn auch nicht immer, so erscheint die Initialschwankung häufig genug höher, während die Finalschwankung niedriger wird. Aus diesem Grunde sprechen wir auch von einem monotonen Elektrocardiogramm nach Vagusreizung. Da wir nun gewöhnt sind, in einem normalen Elektrocardiogramm ein relaltiv hohes F anzutreffen und diese Erscheinung zu einer kräftigen Action der Basismuskulatur, vor Allem der äusseren Spiralfasern, in Beziehung bringen, so würde in der That ein niedriges F der Ausdruck einer durch die Vagusreizung herabgesetzten Contractionsfähigkeit bestimmter Muskelgruppen sein.

Viel übersichtlicher dagegen liegen die Veränderungen im Elektrocardiogramm in Folge einer Sympathicusreizung, wie wir sie aus den Untersuchungen von Rothberger und Winterberg kennen gelernt haben. Sehen wir hier von dem Einfluss der Reizung auf die Initialschwankung ab, der wenig Charakteristisches bietet, so konnten Rothberger und Winterberg zeigen, dass im Wesentlichen jeder Sympathicus seine entsprechende Herzhälfte innervirt. Da wir normaler Weise die Automatie des Herzens, die Reizbildung in die Uebergangsstelle der Vena cava superior in das rechte Atrium verlegen, so war es verständlich, dass gerade nach Reizung des rechten Sympathicus die Frequenz des Herzschlages zunahm. Gleichzeitig wurde aber auch die nach oben gerichtete Finalschwankung höher im Gegensatz zu der oben beschriebenen Wirkung einer Vagusreizung. Wurde hingegen der linke Sympathicus gereizt, so schlug die Richtung der Finalschwankung um, und F wurde negativ.

Die Erklärung für dieses verschiedene Verhalten von F je nach Reizung des rechten oder linken Sympathicus scheint mir folgende zu sein.

Man ist übereingekommen, die Verbindung des Actionsstromes des Herzens mit dem Saitengalvanometer so anzuordnen, dass in der elektrometrischen Curve ein Ausschlag nach oben anzeigt, dass sich die Erregung an der Basis, ein Ausschlag nach unten, dass sich die Erregung an der Spitze abspielt. Da das Elektrocardiogramm eine Subtractionscurve darstellt, so sagen wir besser, dass ein Ausschlag nach oben ausdrückt, dass das Uebergewicht der Erregung sich an der Basis, ein Ausschlag nach unten, dass sich das Plus der Erregung an der Spitze befindet. Die Basis wird aber in grösserem Umfange vom rechten, die Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Da normaler Weise die Finalschwankung positiv, d. h. nach oben gerichtet ist, so muss die Erregung, die um diese Zeit das Muskelsystem der äusseren Spiralfasern durchläuft, sich im Wesentlichen an der Basis abspielen. Nun sind die sympathischen Nerven die fördernden, die dissimilatorischen, mit deren Reizung ein erhöhter Stoff- und Kraftverbrauch einhergeht. Wurde nun in den Versuchen von Rothberger und Winterberg der rechte Sympathicus gereizt, so zeigte der rechte Ventrikel eine erhöhte Action; die Erregung, die wir mit der gesammten Function dieses Herzabschnittes identificiren können, musste grösser werden, und so sehen wir auch im Elektrocardiogramm ein Ansteigen der positiven Finalschwankung. Wurde aber der linke Sympathicus gereizt, so stieg die Contractionsfähigkeit des linken Ventrikels und die erhöhte Erregung der linken Kammer kann sich nur, wie eben auseinandergesetzt wurde, in einem Ausschlage im Elektrocardiogramm nach unten, d. h. in einer negativer Finalschwankung, äussern.

Mit dieser Erklärung des verschiedenen und einander entgegengesetzten Verhaltens der Finalschwankung, je nachdem die Basis (rechter Ventrikel) oder die Spitze (linker Ventrikel) einen grösseren Erregungsprocess erfuhr, stehen auch die Polarisationsversuche von Henle in bestem Einklange. Henle konnte zeigen, dass, wenn er die Anode eines constanten Stromes auf die Basis eines Froschherzens legt, die Kathode auf irgend einen indifferenten Punkt und er genügend lange einen stärkeren Strom einwirken liess, nach Oeffnung desselben bei der nächsten Systole F deutlich höher wurde. Applicirte er aber die Anode auf die Herzspitze, so wurde F klein bzw. bei sehr starken Strömen negativ. Die Initialschwankung blieb in beiden Fällen unverändert. Die Deutung dieser Erscheinung ist darin zu suchen, dass nach den bekannten Gesetzen der Elektrophysiologie beim Oeffnen eines constanten Stromes der an der Anode gelegene Theil die stärkste Erregung durchmacht, also auch die stärkere Contraction zeigt. Liegt die Anode an der Herzbasis, so werden vor Allem die äusseren Spiralfasern an der Basis getroffen, sie machen die grössere Erregung durch, F steigt an. Die Initialschwankung bleibt unbeeinflusst, weil der Strom nicht in die Tiefe dringt, also auch nicht die Fasern das Papillarsystems trifft, die an der Bildung der Initialschwankung betheiligt sind. Wurde aber die Anode auf die Herzspitze gelegt, so wird nach Aufhören des Stromes die Musculatur



an der Spitze stärker erregt und F wird dementsprechend negativ. Aus diesen instructiven Versuchen Henle's geht nicht nur deutlich hervor, dass die Muskelgruppen, die J und F bilden, durchaus verschiedener Natur sind, sondern vor Allem, dass zur Zeit, in der die Formirung der Finalschwankung erfolgt, sowohl Muskelgruppen sich in Erregung befinden, die an der Basis, und auch solche, die an der Spitze localisirt sind.

Uebertragen wir jetzt diese von Henle, Rothberger und Winterberg mitgetheilten Ergebnisse ihrer experimentellen Untersuchungen auf die klinische Erfahrung, so wissen wir, dass zum Typus des normalen Elektrocardiogramms bei Ableitung I eine positive Schwankung gehört, d. h. in der elektrometrischen Curve kommt lediglich die Negativität der Musculatur an der Basis zum Ausdruck. Hiermit ist aber keineswegs ausgeschlossen, dass nicht auch die an der Spitze befindliche Musculatur sich noch im Stadium einer Erregung befindet. Denn es bedarf wohl keiner besonderen Betonung, dass, wenn auch die Spitzenmuskulatur, im Besonderen das Papillarsystem, die Contraction einleitet, daher die Initialschwankung im Elektrocardiogramm, sie doch bis zum Schlusse in diesem Zustande verharrt, da gerade ihre Thätigkeit gleichsam die Operationsbasis darstellt, auf der sich erst die weitere Action der Austreibungsmusculatur aufbauen kann. Die Resultate aller dieser Partialströme im letzten Act der Systole stellt aber die positive Finalschwankung dar.

Wenn sich nun durch irgend welche Einflüsse die Subtractionscurve des Elektrocardiogramms oder, wie wir ebensogut sagen können, die einzelnen Partialströme ändern, so wird auch eine Variation sowohl an der Höhe als auch schliesslich gegebenen Falls in der Richtung der Finalschwankung eintreten müssen. Kehren wir jetzt zur Reizung des linken Sympathicus zurück, so wird durch sie die physiologische Function des Herzens zu erhöhter Thätigkeit angeregt. Dies kann natürlich nur geschehen durch Heranziehen der in dem linken Herzen noch vorhandenen Reservekräfte. Im Elektrocardiogramm äussert sich diese Zunahme der Energie der Erregung in einer negativen Finalschwankung, d. h. jetzt sind die Partialströme so vertheilt, dass die Erregung der Musculatur an der Spitze, die im Wesentlichen dem linken Ventrikel angehört, das Uebergewicht erhält. Dieselbe erhöhte Thätigkeit der linken Kammer muss aber auch ohne Acceleransreizung dann eintreten, wenn wir eine gut ausgebildete Hypertrophie dieses Herzabschnittes vor uns haben. Es müssen also linksseitige Acceleransreizung bei normalem Herzen und Hypertrophie des linken Ventrikels in ihrer dynamischen Wirkung bis zu einem gewissen Grade in der Curve des Elektrocardiogramms congruent sein. Thatsächlich trifft dies auch zu und so erklärt sich die Eingangs erwähnte Beobachtung, dass wir bei hohem Blutdruck, bei dem vor Allem die Musculatur des linken Ventrikels hypertrophisch geworden ist, eine negative Finalschwankung antreffen.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet stellt ein negatives F in Folge der Hyperfunction eines Herzabschnittes zunächst nur einen abnormen Erregungsablauf dar. Es fragt sich nur, sind in ihm Kriterien vorhanden, die an und für sich auf eine etwa unzweckmässige und darum



minderwerthige Arbeit des Herzens hinweisen. Bei jeglichem Mangel einer physikalischen Beweisführung müssen wir hier auf Analogien zurückgreifen. Wir wissen, dass normaler Weise sich die Dauer der Systole (Anspannungs- und Austreibungszeit) zu der der Diastole (Entspannungs- und Anfüllungszeit) bei mittlerer Pulszahl verhält wie 45 : 55. Nimmt die Frequenz zu, so geschieht dies im Wesentlichen auf Kosten der Diastole, während die Systole in nur geringem Maasse davon betroffen wird. Nun haben Zuntz und Schumberg nachweisen können, dass auch schon bei Gesunden, wenn in Folge Ueberanstrengung eine Ermüdung des Herzens auftrat, die Systolendauer nicht unwesentlich verlängert war. Dieselbe Zunahme der Systole fand dann Kraus bei ausgesprochenen Fällen von Myodegeneratio cordis. Um nun zu prüfen, ob schon in der Thatsache an und für sich, dass in einem Elektrocardiogramm die Finalschwankung negativ war, ein Anzeichen für eine schlechtere Leistung des Herzens gefunden werden konnte, habe ich bei einer grösseren Reihe von Patienten, deren Elektrocardiogramm ein negatives F aufwies, die Systolendauer berechnet, ebenso wie in anderen Fällen bei der gleichen Pulszahl, in deren Elektrocardiogramm aber F positiv war.

Diese vergleichende Statistik könnte in der That die Möglichkeit bieten, obige Frage zu entscheiden. Allein wir wissen, wie dies aus den Untersuchungen de Meyer's, Kahn's und auch meinen eigenen hervorgeht, dass wir die negative Schwankung nicht mit dem Contractionsablauf am allerwenigsten beim Herzmuskel identificiren können; vermögen wir ja nicht einmal mit Bestimmtheit anzugeben, ob thatsächlich mit dem Schluss der Finalschwankung die Systole, soweit sie in dem Erregungsablauf ihre Analogie findet, auch ihr Ende erreicht. Somit mussten die Bemühungen nach der Richtung hin aufgegeben werden, wohl konnte aber zum Mindesten eine Vergleichung stattfinden zwischen der Dauer der Potentialschwankungen im Elektrocardiogramm mit positivem und der mit negativem F, wenn man für diesen Zweck lediglich die Strecke vom Beginn der Initial- bis zum Schluss der Finalschwankung in Betracht zog.

In der folgenden Tabelle 7 finden wir eine Gegenüberstellung der absoluten und in Procenten berechneten Systoledauer bei der gleichen Pulszahl sowohl bei Elektrocardiogrammen mit positivem als auch mit negativem F. Um Wiederholungen zu vermeiden, sind diejenigen Fälle, die bei der gleichen Pulsfrequenz immer dieselbe Systoledauer zeigten, nur einmal notirt.

Aus dieser Tabelle erfahren wir zunächst, dass auch schon bei derselben Frequenz des Herzschlages die Dauer der Systole nicht immer dieselbe ist; sie kann, wie dies aus den Beispielen 8—11 hervorgeht, um den nicht unwesentlichen Betrag von 0,1 Secunde schwanken. Sodann lässt sich mit sehr geringen Ausnahmen (6 und 7) überhaupt kein Unterschied in der Dauer der Systole eines Elektrocardiogrammes mit negativer und eines solchen mit positiver Finalschwankung erkennen, und hiernach dürfte der Schluss berechtigt sein, dass, wie schon oben vermuthet wurde, in der Thatsache an und für sich, dass in einem Elektrocardiogramm die Finalschwankung negativ erscheint, nicht ohne



Tabelle 7.

No.	Frequenz in der Minute	Elektrocardiogramm					
		mit negativem F			mit positivem F		
		Dauer der ganzen Herzperiode in Secunden	Dauer der Systole absolut in Secunden	Dauer der Systole in Procenten	Dauer der ganzen Herzperiode in Secunden	Dauer der Systole absolut in Secunden	Dauer der Systole in Procenten
1	60	1	0.45	45	1	0,45	45
2	66	0,9	0,35	38,88	0,9	0,35	38,88
3	75	0,8	0,35	43,75	0,8	0,35	43,75
4	75	—	—	—	0.8	0,32	46,62
5	75	—	—	—	0,8	0,3	37,5
6	80	0,75	0,4	53,30	0,75	0,3	40
7	80	0,75	0,34	46,66	0,75	0,32	43.3
8	86	0,7	0,4	57,14	0,7	0,4	57,14
9	86	0,7	0,37	52,85	0.7	0,37	52,85
10	86	0,7	0,35	50	0,7	0,35	50
11	86	0,7	0,3	42,85	0,7	0,32	46,42
12	90	0,66	0.3	45,45	0,66	0,3	45,46
13	90	—	—	—	0,66	0,325	49.9
14	90	—	—	—	0,66	0,33	50
15	100	0,6	0,3	50	0,6	0,3	50
16	100	0,6	0,35	58,33	0,6	0,3	50

Weiteres eine Verschlechterung der Herzarbeit, soweit diese aus einer etwaigen Verlängerung der Systoledauer nachweisbar wäre, angenommen werden kann.

Mit diesen rein theoretischen Betrachtungen, aus denen nicht der Beweis erbracht werden konnte, dass in einem Elektrocardiogramm mit negativer Finalschwankung eine Beeinträchtigung der Arbeit des Herzens zum Ausdruck kommt, aus denen im Gegentheil, im Besonderen bei linksseitiger Sympathicusreizung und auch bei der Polarisation des Herzens, gerade in dem Auftreten einer negativen Finalschwankung auf eine Hyperfunction eines bestimmten Herzabschnittes, und zwar des linken Ventrikels geschlossen werden darf, steht aber die klinische Beobachtung im schroffsten Gegensatz.

Wenn ich auch unter mehreren Hundert Fällen, die ich in den letzten 3 Jahren elektrocardiographisch untersucht habe, lediglich ein einziges Mal durch das Auftreten einer negativen Finalschwankung insofern überrascht wurde, als der übrige klinische Befund keineswegs eine minderwerthige Thätigkeit des Herzens vermuthen liess und ich auch bei 3 Patienten in der Lage war, durch entsprechende Behandlung die negative Finalschwankung in eine positive zurückzuführen mit gleichzeitiger Besserung des subjectiven Befindens, so coincidirten doch alle anderen Elektrocardiogramme mit negativem F mit einer schweren Affection des Cor, und es ist wohl kein Zufall, wenn unter den 40 Patienten mit negativem F 18, d. h. 45 pCt., innerhalb dreier Jahre gestorben sind, während doch der Procentsatz der Todesfälle aller übrigen Patienten ein ganz minimaler war. Diese klinische Erfahrung, und sie allein dürfte schliesslich für die Beurtheilung eines Krankheitsfalles den Ausschlag geben, ist gravirend genug und zwingt uns, diejenigen

Kranken, deren Elektrocardiogramm ein negatives F aufweist, prognostisch ernster aufzufassen.

Nur fragt es sich, auf Grund welcher Vorgänge sich gerade in der negativen Finalschwankung der Ernst des Leidens documentirt, und somit komme ich zu den Schlussbetrachtungen.

Der Erregungsablauf ist ein fortschreitender Vorgang, der sich entsprechend dem Verlauf des Reizleitungssystems ausbreitet, und es kann heute darüber kein Zweifel mehr bestehen, dass die Negativität an den inneren Muskelschichten des Herzens beginnt, auf das Treibwerk übergreift, um sich zum Schluss über die äusseren Spiralfasern zu verbreiten. Die Geschwindigkeit der Negativitätswellen ist aber eine so beträchtliche, dass wohl bei einem parallelfaserigen Muskel die Erregung an dem einen Ende vorüber ist, wenn sie zu dem andern gelangt, als deren elektrischen Ausdruck wir eben den diphasischen Strom erhalten, dass dagegen bei einem so complicirten Bau, wie ihn der Herzmuskel darstellt, indem die Fasern dauernd ihre Richtung ändern, die Erregung gleichzeitig Muskelzellenterritorien verschiedenster Richtung erfasst. Es wird daher wohl die Negativitätswelle fortdauernd weiterschreiten; auf jeden Theil derselben werden aber gleichzeitig Ströme einwirken, die, wenn der Ausdruck gestattet ist, nicht auf der Hauptbahn liegen. Daher ist auch das Elektrocardiogramm, worauf Kraus und Nicolai hingewiesen haben, eine Subtractionscurve, auf deren Formation Partialströme eines jedes einzelnen Herzabschnittes Einfluss haben.

Aber noch ein zweiter Factor bestimmt das Aussehen der Curve. Es ist dies die Art der Ableitung. Legt man die Elektroden so an, dass sie gleichsam an den Polen des Herzens, der Basis und Spitze, applicirt erscheinen, also an den beiden Enden der Längsachse des Herzens, wie bei der Ableitung von rechtem Arm und linkem Bein oder wie von beiden Armen, so fangen wir auch bei unversehrtem Herzen nahezu das gleiche Potential ab wie beim freigelegten, bei dem wir vom rechten Vorhof und der Spitze ableiten, und wir erhalten ein Normalelektrocardiogramm, in dem die Finalschwankung positiv ist, nicht weil die Erregung lediglich die Basis ergriffen hat, sondern weil bei dieser Art der Ableitung die Negativität der Basis prävalirt vermutlich auch unter dem Einfluss, dass die Contraction des rechten Ventrikels, der ja am Wesentlichsten zur Basisbildung beiträgt, die des linken überdauert. Wird aber von der linken Hand und dem linken Fuss abgeleitet, so ist F entweder erheblich niedriger oder gar negativ, da durch die Ableitung zur linken Hand das Potential der Basis nahezu ganz verloren geht, während das der Spitze deutlicher in Erscheinung tritt. Somit sehen wir, dass, obwohl das Alterationspotential immer dasselbe bleibt, es lediglich auf die Art der Ableitung ankommt, ob zur Zeit der Finalschwankung mehr die Negativität der Basis oder der Spitze zum Ausdruck gelangt.

Bleibt aber die Ableitung dieselbe, d. h. wie in meinen Untersuchungen von beiden Armen, und erscheint trotzdem ein negatives F, so muss zuletzt der Erregungsablauf ein anderer geworden sein. Diese Veränderung kann unter 2 Bedingungen erfolgen. Entweder zeigt die

Ausbreitung des Reizleitungssystems, an die ja der Erregungsablauf zunächst gebunden ist, einen abnormen Verlauf, oder aber die Intensität der Erregung ist keine normale.

Was nun die erstgenannte Ursache eines veränderten Erregungsablaufs anbetrifft, die wir als die formale bezeichnen können, so ist es ja heut zur Genüge aus dem Experiment und der pathologischen Anatomie, im Besonderen durch die Untersuchungen von Mönckeberg bekannt, dass hierfür verschiedene Möglichkeiten in Betracht kommen.

Es kann erstens, wie in einzelnen Fällen von Adams Stokes, eine vollständige Unterbrechung im Verlauf des His'schen Bündels durch irgend einen pathologischen Vorgang stattgefunden haben. Wir erhalten dann im Elektrocardiogramm das typische Bild der Dissociation zwischen Atrium und Ventrikel. Zweitens kann es vorkommen, dass lediglich der eine Tawaraschenkel in irgend einen pathologischen Process hineinbezogen und so in seiner Leitungsfähigkeit geschädigt ist, wie etwa bei arteriosklerotischer Veränderung einer Septumwand oder bei subendocardialen Haemorrhagien. Wir sehen dann dieselben atypischen Elektrocardiogramme wie bei der Durchschneidung des einen Tawaraschenkels in den experimentellen Untersuchungen von Rothberger und Eppinger oder wie in den beiden klinisch beobachteten Fällen von Eppinger und Stoerk, in denen der rechte Tawaraschenkel, wie die Obduction zeigte, zerstört war. Je nach der Elimination des einen oder des anderen Schenkels wird auf der Bahn des unversehrten die Leitung erfolgen und der zugehörige Ventrikel contrahirt sich zuerst. Ist beispielsweise der rechte Schenkel durchschnitten oder krankhaft verändert, so übernimmt der linke Ventrikel die Führung und wir erhalten atypische Elektrocardiogramme unter der Signatur linksseitig ausgelöster Extrasystolen und ebenso umgekehrt.

Es brauchen aber drittens gar nicht einmal so schwere Schädigungen im Reizleitungssysteme vorzuliegen, und wir erhalten trotzdem ein in seinen Einzelheiten verändertes Elektrocardiogramm. So wissen wir, dass häufig nach Infectionskrankheiten Reizleitungsstörungen zwischen Atrium und Ventrikel beobachtet werden. Das Intervall zwischen Vorhof und Kammer wird immer grösser, bis schliesslich einige Systolen ausfallen. Diese Form der Arhythmie beruht demnach auf einer Affection im Reizleitungssystem. Da wir aber unter geeigneter Behandlung die Arhythmie wieder schwinden sehen, d. h. die Function des Reizleitungssystems ist wieder hergestellt, so kann nur eine temporäre Schädigung vorgelegen haben. Allerdings liegt das Abnorme in der Form der Elektrocardiogramme lediglich in dem veränderten Intervall zwischen Atrium und Finalschwankung, während das Kammerelektrocardiogramm unverändert bleibt, weil offenbar das His'sche Bündel selbst Sitz der Erkrankung war.

Nun kann es aber vorkommen, dass lediglich der eine Tawaraschenkel auch nur vorübergehend afficirt ist; dann wird aber auch der Ventrikel mit den intacten Reizleitungsfasern während dieser Zeit sich zuerst contrahiren und infolgedessen dann auch die Form des Elektrocardiogramms bestimmen.

In diese Kategorie eines veränderten Erregungsablaufs möchte ich jene Fälle aus der Praxis einreihen, deren Elektrocardiogramme bei der ersten Untersuchung eine negative Finalschwankung aufweisen, bei denen aber durch eine entsprechende Therapie die functionelle Schwäche des einen Tawaraschenkels oder seiner weiteren Verzweigung wieder gehoben wurde, so dass nach einiger Zeit von demselben Patienten wieder normale Elektrocardiogramme mit positivem F erhalten wurden.

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen jene Elektrocardiogramme mit negativer Finalschwankung, deren Ursache nicht darin gelegen ist, dass die Ausbreitung des Reizleitungssystems in irgend einer Weise gestört ist, sondern darin zu suchen ist, dass unter irgend welchen Einflüssen die Intensität des Erregungsablaufs gesteigert ist. Ebenso, wie wir aus den Untersuchungen von Nicolai und Simons wissen, dass nach körperlicher Arbeit bei Herzgesunden die positive Finalschwankung höher wird, und wir dieses Anwachsen von F nach unseren experimentellen Erfahrungen auf eine Reizung der rechten Accelerans zurückführen, so wird auch umgekehrt bei stärkerer Inanspruchnahme des linken Ventrikels analog einer Reizung des linken Sympathicus die Finalschwankung negativ werden. Das Prototyp einer solchen partiellen Mehrleistung stellt die Hypertrophie des linken Ventrikels dar. Wie er infolge seiner Gewebszunahme die rechte Kammer an mechanischer Arbeit übertrifft, so wird auch aus derselben Ursache sein elektrisches Verhalten überwiegen und die Physiognomie des Elektrocardiogramms bestimmen, d. h. die Finalschwankung erfährt eine Umkehr ihrer Richtung. Unter demselben Gesichtspunkt betrachtet, werden wir aber verlangen müssen, dass dort, wo unter pathologischem Einflusse die Arbeit der rechten Kammer erhöht ist bei Herabsetzung der Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels, auch das positive F höher erscheint. Thatsächlich stimmt dies auch im Allgemeinen mit meinen Erfahrungen überein. Im Besonderen waren es gerade einige Fälle von Mitralinsufficienz mit beträchtlicher Hypertrophie der rechten Kammer, in denen mir im Gegensatz zu dem an und für sich klinisch minderwerthigen Herzen die relative Höhe von F auffiel.

Wenn wir aber nach dem oben Gesagten eine negative Finalschwankung bei Ableitung I mit einer Gewebszunahme im linken Ventrikel identificiren, insofern durch sie der gesteigerte Erregungsablauf und sein Uebergewicht über den der rechten Kammer documentirt wird, so wissen wir andererseits, dass in jeder Hypertrophie der Keim des Untergangs schlummert, und schon aus diesem Grunde ist in einer negativen Finalschwankung eine ernste Prognose ausgedrückt. Erstreckt sich aber gar der chronische Entzündungsprocess, es kommt hier vor allem die Arteriosklerose in Betracht, der zur Hypertrophie geführt hat, auch auf das Reizleitungssystem selbst, so wird das Leben des Patienten um so gefährdeter erscheinen, und vielleicht ist gerade dieser letztere Umstand die Ursache für die hohe Mortalität bei Patienten mit Hypertrophie des linken Ventrikels, in deren Elektrocardiogramm F negativ erscheint. Nun ist die Differentialdiagnose nicht leicht, ob die negative Finalschwankung lediglich das Uebergewicht des linken Ventrikels anzeigt, oder ob sie zugleich ein Ausdruck dafür ist, dass der eine Tawara-



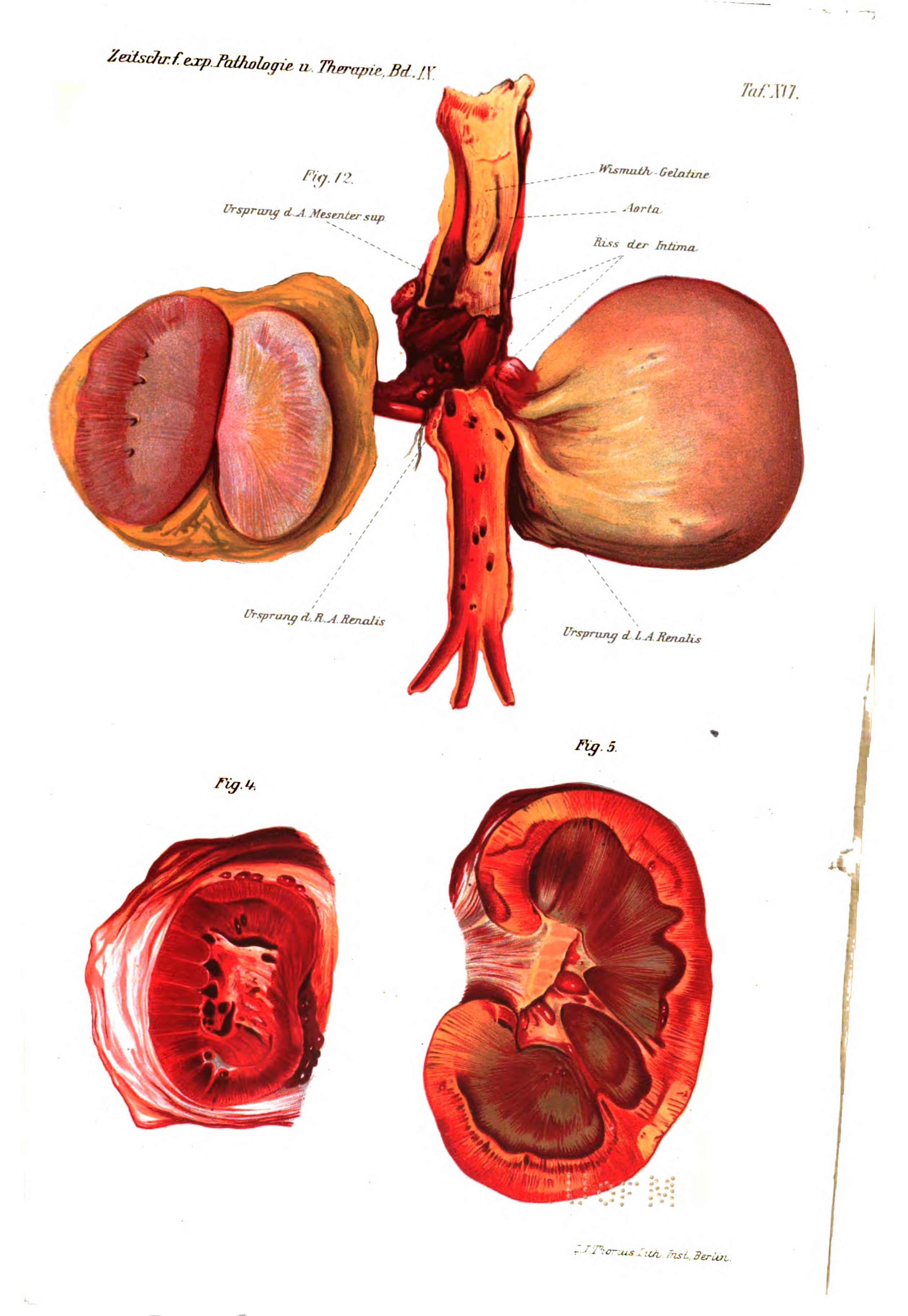
schenkel mit in den Entzündungsprocess hineinbezogen ist. Im letzteren Falle müssten wir atypische Elektrocardiogramme erhalten entsprechend den Durchscheidungsversuchen von Rothberger und Eppinger. Aber bei Ableitung I unterscheiden sich atypische Elektrocardiogramme, die vom rechten Ventrikel ausgehen, nicht wesentlich von Normalelektrocardiogrammen mit negativer Finalschwankung. Weder das Vorhandensein noch das Fehlen der Atriumzacke spricht nach den Untersuchungen von Rothberger und Eppinger für oder gegen die atypische Form, da in jedem Falle der Ventrikel, dessen Leitung unversehrt geblieben ist, seine Erregung vom Atrium erhält. Es war sicherlich interessant zu erfahren, dass Eppinger und Stoerk schon intra vitam die Diagnose der Verletzung des rechten Tawaraschenkels in zwei Fällen stellen konnten, obwohl gerade bei Ableitung I die Elektrocardiogramme den Eindruck rechtsseitig ausgelöster Extrasystolen machten. Erst bei Ableitung II und III wurde das Bild übersichtlicher. Wer aber die von Pribram und Kahn mitgetheilten Curven der pathologischen Elektrocardiogramme verfolgt, der sieht, wie regellos die Bilder bei den verschiedenen Ableitungen erscheinen. Unter 24 Fällen mit 72 Curven stimmen hinsichtlich der Finalschwankung 20mal Ableitung I und II überein, 11mal I und III und 13mal II und III. Mit anderen Worten, es ist kein bestimmtes Gesetz zu erkennen, nach dem bei verschiedener Ableitung auf eine bestimmte Veränderung im Elektrocardiogramm gerechnet werden darf. Hierzu kommt, dass gerade für die klinisch beobachteten Fälle von atypischen Elektrocardiogrammen jede Mittheilung über ihre Variation in der Form bei den verschiedenen Ableitungen fehlt. Nur A. Hoffmann hat über einen Fall berichtet, in dem beim Wechsel der Ableitung zwar die normalen Elektrocardiogramme ihr Aussehen änderten, aber nicht die gleichzeitig vorhandenen Extrasystolen. Hieraus ergiebt sich die Schwierigkeit, schon intra vitam mit Sicherheit die Läsionen eines Tawaraschenkels und gar die Präcisirung, welcher getroffen ist, anzugeben. Immerhin haben wir doch einige Anhaltspunkte. Dort, wo wir den systolischen Galopprhythmus hören, und wo gar in der breiten Initialschwankng sich auf dem absteigenden Schenkel eine Unterbrechung zeigt, werden wir mit einiger Sicherheit auf den Dyschronismus beider Ventrikel, d. h. also auf die Veränderung des einen Tawaraschenkels resp. seiner weiteren Ausbreitung schliessen können. In diesen Fällen wird in dem Auftreten einer Finalschwankung der ganz besondere Ernst des Leidens ausgedrückt und mit dieser theoretischen Betrachtung stimmt auch die klinische Erfahrung überein.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



Anlage I.

13. Tag		14. Tag		Gewicht des Kindes bei der Geburt	nach einer Woche	bei der Entlassung	
1,85 21,7	2,05 21,3	1.6 22,9	1,9 24,0	2,78	—	2,78	11. Tag. Temp. 30° C ohne nachweisbare Ursache.
2,3 19,3	2,6 21,9	2,05 21,1	2,2 19,8	2,95	—	3,27	
1,8 19,4	1,95 18,4	1,7 20,9	1,75 20,0	3,55	—	3,83	Kleine Rupt. perin. Naht.
— —	— —	— —	— —	2,92	—	3,09	
1,7 21,5	1,8 21,5	— —	— —	3,65	—	3,90	4. und 5. Tag Temp. 37,8° C. Fluor. Keine Rupt.
1,7 17,6	1,75 18,7	1,7 20,5	1,9 22,6	2,57	—	2,97	Kleiner Riss am Cervix.
1,7 22,9	1,9 25,7	1,8 23,2	2,0 20,9	3,19	3,20	—	5. Tag Temp. 37,8° C. Kleine Rupt. perin. Keine Naht. Retroversio uteri.
— —	— —	— —	— —	3,45	3,53	—	
— —	— —	— —	— —	3,68	3,34	3,50	1. und 2. Tag Temp. 37,6° C. Kleine Rupt. perin. Keine Naht.
— —	— —	— —	— —	2,77	—	3,85	2. Tag Temp. 39,1° C ohne nachweisbare Ursache.
1,9 23,4	2,1 21,4	2,0 26,3	2,0 23,4	3,55	—	3,63	Kleine Rupt. perin., keine Naht.
2,0 20,7	2,1 25,1	— —	— —	3,10	2,96	3,10	1. Tag Temp. 38° C, Rupt. perin. 2 Nähte.
— —	— —	— —	— —	3,54	—	3,68	7. Tag Temp. 37,8° C, kleine Rupt. perin. Naht.
— —	— —	— —	— —	2,95	2,88	3,05	Kleine Rupt. perin. Naht.
— —	— —	— —	— —	3,66	3,30	3,45	Rupt. perin. Naht.
1,8 14,7	2,1 21,4	— 27,6	— 20,2	2,80	—	3,12	Rupt. perin. Naht. 2. Tag Temp. 37,8. Fluor., kleiner Riss am Cervix.
— —	— —	— —	— —	3,11	—	3,14	Favus. Kleine Rupt. perin., keine Naht.
1,6 —	1,9 —	— —	— —	3,85	—	4,30	8. Tag. Temp. 38,6° C ohne nachweisbare Ursache.
1,6 19,0	1,7 18,2	— —	— —	3,95	—	4,07	
2,0 21,2	2,1 21,3	— —	— —	4,11	—	4,25	Rupt. perin. 2 Nähte.
— —	— —	— —	— —	3,53	3,55	3,48	6. Tag Temp. 38° C ohne nachweisbare Ursache, kleine Rupt. perin., keine Naht.
— —	— —	— —	— —	4,34	—	4,34	Partus praecipitatus. Geringfügiger Fluor.



Zeitschr. f. exp. Pathologie u. Therapie, Bd. IX.
Taf. XVI.
Fig. 12.
Wismuth-Gelatine
Ursprung d. A. Mesenter. sup.
Aorta
Riss der Intima
Ursprung d. R. A. Renalis
Ursprung d. L. A. Renalis
Fig. 5.
Fig. 4.
C. J. Thomas Lith. Inst. Berlin.

ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

NEUNTER BAND. DRITTES HEFT.
(Schluss des Bandes.)
MIT 11 TAFELN, 4 CURVEN UND 9 ABBILDUNGEN IM TEXT.

BERLIN 1911.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Ausgegeben am 24. November 1911.



Inhalt.

Einsendungen für die **Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie** werden an Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. F. Kraus in Berlin NW., Brücken-Allee 7, oder an Herrn Professor Dr. G. v. Bergmann, NW., Friedrich Karl-Ufer 6, direct oder durch die Verlagsbuchhandlung erbeten.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



